

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET) TARİHÇESİ

HISTORY OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

Hikmet Bayhan

Özel Sektör

e-mail: hikmet.bayhan@bozlu.com

DOI:10.5152/tcb.2015.054

Özet

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) gelişimi sırasında güçlü kişilerin, önemli bilim insanlarının, hekimlerin ve işadamlarının dikkatini çekmiş hatta bazıları bütün hayatlarını bu işe adanmışlardır. PET'in tarihçesi dinamiktir ve önemli birçok teknolojik atılımları içermektedir. PET ile yapısal görüntüleme yerine hücresel fonksiyonun biyolojik temelini ve bunların hastalığındaki yetersizliklerinin moleküler görüntülenmesi kavramı oluşmuştur. Modern biyoloji ve tıbbın, moleküler tıp kavramında bütünleşmesi PET tarafından sağlanan özgün bilgilerin gerçekleştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Biyoloji ve farmasötik endüstrinin birlikte çalışması PET'in daha da gelişmesini sağlamış, moleküler tanı ve moleküler tedaviyi de birlikte düşünme ve uygulama olanağı oluşturmuştur. Geçen 25-30 yıl içerisinde Brownell'den Melcher'e kadar yüzlerce kişi PET'in gelişmesine katkıda bulunmuştur. Ancak diğerlerinden ayrıcalıklı olan Michael E. Phelps'tir. Phelps sadece ilk PET tomografinin geliştirilmesi ve ilk PET görüntülerinin yayınlanmasında değil ^{18}F FDG'nin onaylanması, PET'in geri ödemesi ve LSO'nun gelişmesinde de etkin olmuştur. Türkiye'de, PET uygulamasının gelişimi FDA'nın ^{18}F FDG'yi onaylaması ve Medicare'in geri ödemesi sonrası başlamıştır. Özellikle klinik alana PET/BT'nin girmesinden sonra, merkez sayısı son on yılda patlamıştır. Eğer yaygın olarak inanıldığı gibi moleküler tıp önemli bir hale gelecekse moleküler tıbbın moleküler görüntüleme tekniği olan PET, şimdiye kadar CT ve MRI tarafından sağlanan inanılmaz yararları aşacak düzeyde katkılar yapacaktır.

Anahtar kelimeler: Nükleer tıp tarihçesi, PET tarihçesi, PET'in gelişimi

Abstract

The development of positron emission tomography (PET) has attracted many strong personalities, great scientists, physicians, and businessmen, many of whom have dedicated their entire lives to this technology. The history of PET is dynamic and is marked by many significant technological advances. Molecular imaging with PET marked the time of moving from structural imaging to a time of imaging the biological basis of cellular function and its failure in disease. The merger of modern biology and medicine with molecular medicine played a significant role in making the unique information provided by PET important in the care of patients. The engagement of biology and the pharmaceutical industry will contribute greatly to the further evolution of PET as well as bring together molecular diagnostics and molecular therapies. Hundreds of individuals, from Brownell to Melcher, have made significant contributions to PET development over the past 25-30 years. One individual whose contribution stands clearly above all others is Michael E. Phelps. Not only did he invent the PET tomograph that produced the first published PET images but he has also been the moving force behind fluorodeoxyglucose (FDG) approval, reimbursement, and lutetium oxyorthosilicate (LSO) development. In Turkey, the development of PET application started just after the FDA approval of ^{18}F FDG and reimbursement by Medicare. In particular, after the introduction of PET/computed tomography (CT) into the clinical circles, the number of centers have exploded in the last 10 years. If molecular medicine becomes as significant as many believe, PET as the molecular imaging technology of molecular medicine may very well exceed the incredible success and contributions made by CT and magnetic resonance imaging (MRI).

Keywords: Nuclear medicine history, PET history, development of PET

GİRİŞ

Diğer görüntüleme yöntemlerine benzemeyen şekilde, pozitron emisyon tomografinin kavram gelişiminden klinik uygulamaya geçişi yaklaşık yarım yüzyıllık bir süreç almıştır. “Niçin bu kadar uzun sürdü?” sorusu PET’in gelişimini incelemek için bize bir perspektif sağlamaktadır.

PET gelişimi sırasında güçlü kişilerin, önemli bilim insanlarının, hekimlerin ve işadamlarının dikkatini çekmiş hatta bazıları bütün hayatlarını bu işe adanmışlardır. PET’in tarihçesi dinamiktir ve önemli birçok teknolojik atılımları içermektedir.

PARTİKÜL HIZLANDIRICILARIN GELİŞMESİ

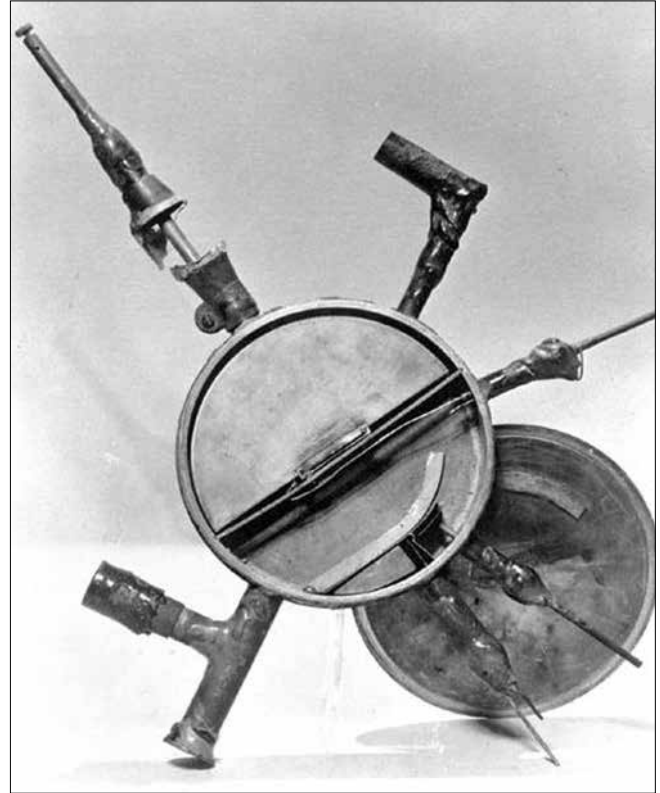
Yapay olarak radyoaktif element üretmek için gerekli yöntem, kararlı olan bir atomu kararsız hale getirmektir. Başka bir ifade ile bu işleme atomu parçalamak denmektedir. Çünkü radyoaktif hale gelen atom mutlaka ışına yaparak başka bir atoma dönüşmektedir. Atomu parçalamak için 1932 yılında iki yaklaşımdan söz edilebiliyordu. Bunlardan biri 1920’lerden itibaren Ernest Rutherford tarafından açıklanmış olan doğal bir şekilde alfa ışını yayan radyonüklidlerin ışınlanması sonucunda sağlanan “collision method (çarpışma yöntemi)” idi. Ancak bu yöntemde enerji kontrol edilemiyordu, radyasyon her yönde saçılıyordu ve ışın yoğunluğu çok düşük idi. Rutherford, Cavendish Nuclear Center’de (Cambridge, England) kendisine bağlı olarak çalışan İngiliz fizikçi John Douglas Cockcroft ve İrlandalı fizikçi Ernest Thomas Sinton Walton’u atom çekirdeğine girebilmek için gerekli daha yüksek enerjileri sağlayacak bir partikül hızlandırıcı üretmeleri konusunda cesaretlendirdi. Bir şans olarak, 1931 yılında kendi dar ve sıkışık çalışma alanlarından oldukça yüksek tavanlı daha geniş bir çalışma alanına taşınmışlardı. Bu durum onlara çok sayıda voltaj çoğaltıcı içeren vertikal hızlandırıcı üretmeleri olanağı sağladı. Hidrojen iyonları (protonlar) 700,000 volt’a kadar hızlandırıldı, partiküller çekirdeğe girdi ve $7\text{Li} + 1\text{H} \rightarrow 8\text{Be} \rightarrow 2\alpha$. Rutherford, Cockcroft ve Walton’u herkesten gizledi, böylece onlar da çalışmalarını kesintiye uğramadan araştırmalarını sonlandırabildiler. Bir çok yeni radyonüklid ürettiler ve partikül hızlandırma yoluyla yeni radyonüklid üretimi konularında bir çığır açan çalışmalarını 1932’de yayınladılar. Dolayısıyla, ilk yüksek enerjili yapay emisyonun 1932 yılında İngiliz fizikçi Sir John Douglas Cockcroft ve İrlandalı fizikçi Ernest Thomas Sinton Walton tarafından üretildiği söylenebilir.

Hızlandırıcı voltajı 1 Volt iken bir elektronun kazandığı enerji 1 elektronvolt (eV)’tur ve $1,6 \times 10^{-19}$ joule (J)

enerjiye eşittir. Modern hızlandırıcılar milyon eV (MeV), milyar eV (GeV) veya trilyon eV (TeV) boyutlarındaki enerjileri kullanırlar. Yüksek voltaj kaynakları da yine 1932’de Van de Graaf Jeneratörü adıyla Amerikalı Fizikçi Robert Jemison van de Graaf tarafından bulunmuştur.

Hızlandırılmış partiküller ile radyonüklid üretimine ilişkin ilk çalışmalarda hedefi bombalayacak partiküllerin hızlandırılması için çizgisel hızlandırıcı ve yüksek voltaj kullanılmıştır. Atom araştırmaları için protonlar gibi yüksek enerjili partiküller üreten siklotron ise Lawrence tarafından geliştirilmiştir. Siklotronun avantajları çizgisel hızlandırıcının aksine daha az yer kaplaması ve daha düşük voltaj gerektirmesidir.

İlk siklotron 1929 yılında Ernest O. Lawrence tarafından bulunmuştur (Resim 1). Cockcroft ve Walton’un 1932 yılındaki yayınları sonrasında aynı yıl University of California’da, Berkeley fizikçileri Ernest Orlando Lawrence ve Milton Stanley Livingston, Cockcroft-Walton’un çizgisel hızlandırıcısını daha da iyileştirdiler. İngiliz ekibin cihazlarında fazla enerji gerekiyordu. Örneğin 500 keV enerjide proton elde etmek için 500 kV enerji gerekiyordu. Bu cihazların diğer sorunları ise hızlandırma rotasının uzun olması ve yüksek elektriksel alanın tehlikeli ve kararsız olması idi.



Resim 1. Ernest Lawrence’in ilk siklotronu (<http://cerncourier.com/cws/article/cern/49056>)

Lawrance ve Livingston, göreceli olarak daha düşük voltaj kullanarak, magnetik alanda tekrarlayan hızlandırma yöntemiyle daha fazla hızlandırılabilceğini düşündü. Böylece geliştirdiği 11 inch çapındaki siklotronda 4000 V kullanarak protonları 1,22 MeV'e kadar hızlandırabildi.

Siklotron teknolojisi gelişmesini daha küçük bir alana yerleşebilecek ve göreceli olarak daha az bilgi ile işletilebileceği noktaya kadar sürdürüldü. Hastane içerisinde siklotronun kullanılması Medical Research Council tarafından finanse edildi ve Londra'da Hammersmith Hospital Cyclotron Unit, 1955 yılında açıldı. Bu sistem hem radyonüklidlerin üretimi için ve hem de nötron ve diğer partiküllerle tedavi için kullanılmaya başlandı.

Daha karmaşık bir tasarım ve iyileştirilmiş mühendislik içeren ikinci jenerasyon siklotronlar İsveç'te Scanditronix, Fransa'da Thompson CSF ve Japonya'da Sumitomo ve Japan Steel Works firmaları tarafından üretildi.

1988 yılında Belçika'da University of Louvain-la-Neuve'den Yves Jongen, medical radyoizotop üretimi için tasarlanmış endüstriyel bir siklotron olan Cyclone-30'u geliştirdi (Resim 2). Böylece, Belçika'da yeni bir hızlandırıcı üreten firma olan IBA SA'nın kurulmasına neden oldu. Daha sonra Kanada'da EBCO firması da dahil olmak üzere endüstriyel hızlandırıcı üreten diğer bazı firmalar da kuruldu.

1989 yılında IBA, Cyclone-30'daki başarısından sonra ¹⁵Oksijen üreten 3 MeV deuterium siklotronu Cyclone-3D'yi geliştirdi. Fakat ne yazık ki ¹⁵Oksijen ticari bir ürün olması yerine temel olarak kan akımı çalışmalarında kullanılan bir araştırma aracı düzeyinde kalmıştır.

Tek hastalık doz gibi küçük miktarlarda PET radyonüklidi üretebilme arzusu 2009'a kadar gerçekleşmedi. 2009 yılında Ron Nutt'ın ABT Molecular Imaging Inc. şirketi tarafından 7,5 MeV enerjide proton hızlandırıcı ve tek hastalık ¹⁸Flor üretimi için internal hedef kullanan küçük bir siklotron geliştirildi (Resim 3) (1).

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAF'IN GELİŞME SÜRECİ

1950'lerin ilk dönemlerinde Massachusetts General Hospital (MGH)'de Beyin Cerrahisi Servisi Şefi olan William Sweet ile Gordon L. Brownell arasında, beyin tümörlerinin görüntülenmesi için bazı yeni gelişmelere gerek olduğu konuşuldu. Özellikle, pozitron emisyonu sonrasında annihilation (yokolma) ışımalarının görüntüleme için kullanılmasının duyarlılık ve çözümlenmeyi artıracığı düşünüldü. MGH'ta The Physics Research



Resim 2. IBA'nın ilk siklotronu Cyclone-30 (<http://cerncourier.com/cws/article/cern/49056>)



Resim 3. ABT Molecular Imaging Inc. şirketi tarafından 7,5 MeV enerjide proton hızlandırıcı ve tek hastalık ¹⁸Flor üreten siklotron (<http://abt-mi.com/>)

Laboratory (PRL), Gordon L. Brownell'in yönetimi altında yapılandırıldı. Beyin Cerrahisi servisinin de katkıları ile 6 ay içerisinde karşıt iki NaI (TI) detektör kullanan basit bir pozitron tarayıcı üretildi. Hemen şüpheli bir beyin tümörü olan hasta görüntülendi. Böylece pozitron ile ilk tıbbi uygulama yapılmış oldu. Sonuç o kadar olumlu oldu ki beyin tümör lokalizasyonu Sweet tarafından yayın haline getirildi. Bu yayın 1951 Aralık ayında New England Journal of Medicine'de yayınlandı (Resim 4).

Bu cihazın oldukça basit olmasına karşın elde edilen görüntüler, diğer cihazlardan elde edilenlere oranla çok daha iyi idi. Bu cihaz üç boyutlu görüntüleme için ilk teşebbüs idi ve bu cihaza ilişkin açıklama ve sonuçlar 1953 yılında Brownell ve Sweet tarafından yayınlandı (2, 3).

William Sweet ve Gordon L. Brownell tarafından yapılan ilk prototip pozitron tarayıcının başarısı, spesi-



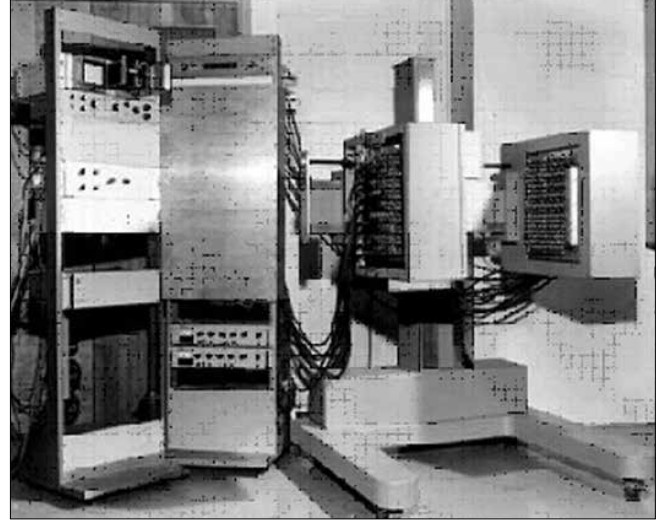
Resim 4. İlk klinik pozitron görüntüleme cihazı. Dr. Brownell (solda) ve Dr. Aronow. (SNM eğitim serisinden alınmıştır)

fik olarak beyin görüntülemeye kullanılacak bir cihazın geliştirilmesini tetikledi. Yeni cihaz hem rastlantısal görüntüleme ve hem de dengesiz görüntüleme yapabilecek şekilde tasarlandı. Dengesiz, yani tek detektöre dayanan görüntü düşük çözünürlük içermekle birlikte tümörün varlığını ve orta hattın sağında mı solunda mı olduğunu anlamak için çok duyarlı idi.

Bu arada tek foton yayıcılarla tomografi çalışması da (SPECT) Pennsylvania Üniversitesinde Kuhl tarafından yapılmıştır. 1959 yılının sonlarına doğru Kuhl başarılı bir transaksyonel emisyon tomografisi uygulamış ve 1960 sonlarında Mark II tarayıcıyı geliştirmiştir. Kuhl yararlı klinik görüntüleri analog geri yansıtma (back-projection) algoritma yöntemi ile başarılı şekilde elde etmiştir. Kuhl kendi sistemini transmisyon görüntülerini oluşturmak için de kullanmış, böylece aynı anda transmisyon-emisyon görüntüsü oluşturmak mümkün olmuştur (4).

Brookhaven'daki BER (Office of Biological and Environmental Research of the United States Department of Energy (DOE)) bilimadamı James S. Robertson 1961 yılında, PET'in müjdecisi olan ®Head-Shrinker'i geliştirdi. PET'in modern ilk versiyonu ise bundan sonra 1970'lerin ortasında Phelps ve Ter Pagossian'ın oluşturduğu St. Louis grubu tarafından geliştirildi.

Pozitron enstrümantasyonunda mantıklı tasarımın iki boyutlu diziliş şeklinde olması gerektiği anlaşılmıştı. PC-I, bu konsepti kullanan ilk cihaz oldu ve 1968'de



Resim 5. PC-I, ilk tomografik PET görüntüleme cihazı. (SNM eğitim serisinden alınmıştır)

tasarlandı, 1969'ta tamamlandı, 1971'de ilk testleri yapıldı ve 1972'de yayınlandı (5). PC-I, detektör düzlemlerine paralel düzlemde veya obje içerisindeki düzlemlerde tomografik görüntü oluşturabiliyordu.

1970'in başında MGH'da Gordon L. Brownell'in grubundan David Chesler, filtrelenmiş geri yansıtma algoritmasını düşündü. 1970 yazında bilgisayar simülasyonu ile Poission gürültü etkisini de katarak filtrelenmiş geri yansıtmayı test etti. 1970'in gaziler gününde masaüstü bir tarayıcıdan hem emisyon ve hem de transmisyon görüntülerini elde etti. Bu verileri kullanarak üç tip bilgisayarlı tomografi görüntüsü oluşturmak mümkün oldu. Bunlar: emisyon görüntüsü, transmisyon görüntüsü ve soğrulması düzeltilmiş emisyon görüntüsüdür ve 1972 yılı 15-16 Eylül tarihinde Nükleer Tıp'ta Tomografik Görüntüleme Seminerinde Chesler tarafından sunulmuştur. Filtrelenmiş geri yansıtma algoritmasındaki bu gelişme, PET ve CT verilerinde ilk kez uygulanan rekonstrüksiyon olmuştur.

1971-1976 yıllarında Physics Research Laboratory' de dönen detektörlü bir PET cihazı üretildi ve PC-I ve PC-II kullanarak tomografik görüntüler elde edildi (Resim 5).

PC-I, tomografik PET görüntüleri sağlamak için kullanılan ilk cihazdır ve PC-II ile birlikte yaklaşık 10 yıl süre ile hayvan ve insan görüntülemeye kullanılan yegane cihazlar olmuştur. Ticari versiyon, ek özellikleri ile birlikte Cyclotron Corporation tarafından üretilmiştir. Bütün bu çalışmalara katkı yapanlar arasında Saadia Cochavi, Wally Ahluwalia, Barney Hoop, John Correia ve Nathaniel Alpert'in isimleri sayılabilir.

PCR-I, 16 yıl boyunca beyin, kalp ve sıçan, tavşan, köpek gibi hayvanlarda kanser çalışmaları için kullanıldı. PCR-I'deki tek ring sınırlaması bilgisayar kontrollü

hasta yatağını aksiyel ekseninde dur-kalk yöntemi ile görüntüleme yapılarak aşıldı. Böylece koronal kesitlere ek olarak transvers ve sagittal kesitlerin de oluşturulabilmesi mümkün oldu.

1973 yılında ise PETT I olarak isimlendirilen ilk PET Tomograf, Michael E. Phelps tarafından Washington Üniversitesinde üretilmiştir. Phelps tarafından yapılan bu ilk girişim, Brookhaven'daki gibi kurşun kolimatörlerin örnekleme sınırlandırması ve yeterli atenuasyon düzeltmesi sağlamaması nedeniyle başarısız olmuştur. Bununla birlikte bu tomograf uygun bir Fourier görüntü işleme algoritması kullanmakta idi (7).

1973 yazında, Washington Üniversitesinden Mike Phelps ve Ed Hoffman, EG&G ORTEC firmasındaki bir grup ile PETT II'nin oluşturmasını tartışmak amacıyla Oak Ridge, Tennessee'ye gittiler. O süreçte EG&G ORTEC, Oak Ridge National Laboratory'den ortaya çıkan bir firma idi ve nükleer araştırma cihazlarının temel sağlayıcısı konumundaydı. EG&G ORTEC grubunu oluşturanlar arasında James Kelly Milam, Charles W. Williams, Terry D. Douglas ve Ronald Nutt bulunmaktaydı. Bu dört kişi, ilk başarılı PET Tomografinin üretilmesinde Phelps ve Hoffman'a katkıda bulundular ve PET tomografların daha sonraki 28 yıllık bir süreçte geliştirilmesine de aktif olarak katıldılar.

Oak Ridge'de EG&G ORTEC ile yapılan ilk toplantıda Phelps ve Hoffman, rastlantı deteksiyonu, atenuasyon düzeltmesi ve kesit görüntü oluşturmaya uygun filtre edilmiş geriyanıtma algoritması kullanan 24 Nal(Tl) hegzagonal dizilişli tasarımlarını sundular. EG&G ORTEC grubu da bazı nükleer instrumentasyon modüllerinin (NIM) sağlanması yanı sıra detektörler ve rastlantı elektroniği konularındaki deneyimlerini aktardılar. Phelps, ilk tomografa Pozitron Emisyon Transaksiyel Tomografi (PETT) ismini vermişti. Daha sonra, görüntü oluşturulan tek plan transaksiyel olmadığı için isimlendirmeyi Pozitron Emisyon Tomografi (PET) olarak değiştirdi. PETT II'nin üretimi Aralık 1973'te başladı ve ilk görüntüler 1974 Ocak ayında alındı. Bir ay sonra PETT II 1/2 üretildi.

Bir çok prototip sonrasında, Washington University'den Michael E. Phelps, Edward Hoffman, and Michel M. Ter-Pogossian, DOE ve NIH'in desteği ile, geliştirilmiş algoritmalar kullanarak üç boyutlu görüntüleri oluşturmak için PET III'ü 1974'ün son aylarında ürettiler. PET III, insan çalışmaları için geliştirilmiş ilk klinik pozitron tomograf olarak da bilinmektedir (Resim 6).

Bütün bu olaylar modern PET gelişiminin başlangıcı olarak kabul edilir. Gelişmeye ilişkin basit bir karşılaştırma gerekirse PET II ve PET III'te 50 mm boyutundaki



Resim 6. Michael Phelps ve Pozitron Tomografi Cihazı (SNM eğitim serisinden alınmıştır)

24 ve 48 adet dairesel detektörler bulunurken günümüzdeki yüksek çözünümlü araştırma tomograflarında 2 x 2 mm boyutunda yaklaşık 120.000 detektör elementi yer almaktadır. Bu durum detektör boyutunda 25 kat veya bireysel detektör elementinin alanında 625 kat azalmaya; detektör sayısında ise 2500-5000 kat artışa neden olmuştur.

PET III'ün geliştirilmesinden sonra ilk ticari PET tarayıcı Phelps ve Hoffman ile birlikte EG&G ORTEC'de PET III'ün ticari versiyonu olarak üretilmiştir. Bu tomografin ticari ismi Emission Computed Axial Tomograph (ECAT) akronimi olarak ECAT II idi. Çapı 3,75 cm olan 96 Nal (Tl) kristali ve 32 Kbyte'lık PDP-11 bilgisayarı olan sistemin 1978 yılındaki fiyatı \$600.000.-USD idi. Bu fiyat 2001 yılında \$2.000.000.-USD'dan fazla bir tutara ulaştı.

1976'ların ortasında David Kuhl, University of California Los Angeles (UCLA)'da Director of Nuclear

Medicine olarak atandı. O süreçte UCLA, medikal dünyada çalışan bir siklotronun bulunduğu birkaç merkezden biri idi. Kısa bir süre sonra Washington Üniversitesi'nin PET III cihazına benzer şekilde üretilmiş olan PET tarayıcı olan ilk ECAT, 1976 yılında Phelps ve Hoffman ile de birlikte Los Angeles'teki California Üniversitesi'ne (UCLA) gönderildi ve monte edildi.

University of California Los Angeles'da Cho ve arkadaşları uygun nitelikte kesit görüntü oluşturma algoritması olan ilk dairesel tomografi tasarladılar. Cho ile birlikte UCLA'de çalışan Eriksson Scanditronix için ticari tomograflar tasarlamak üzere 1977'de Stockholm'e dönüş yaptı. Birkaç yıl sonra Scanditronix özellikle 1980'lerin başında Avrupa'daki araştırma merkezlerinde EG&G ORTEC'in görünür bir rakibi haline geldi. Aynı zamanlarda Derenzo ve Budinger de DOE Lawrence Berkeley Laboratuvarında dairesel bir PET tarayıcı ürettiler.

PET detektörlerinde kullanılan materyal sensitivite (duyarlılık), görüntü çözünürlüğü ve sayım hızını belirleyen önemli bir faktördür. 1970'lerin ortasında detektör materyali olarak seçenek sadece NaI(Tl) olmakla birlikte bu materyalin de higroskopik niteliği nedeniyle üretimi oldukça zor idi. Öte yandan NaI(Tl) sintilatör düşük dansiteli ve yüksek enerjili 511 keV gama enerjisi deteksiyonunu sınırlayan atom numarası bulunan bir materyal özelliği taşımaktadır. Bununla birlikte NaI(Tl), iyi düzeyde rastlantı zamanlama çözümlemesine yeterli olacak düzeyde yüksek ışık ürünü ve hızlı bozunma (decay) zamanı sağlamaktadır. Bizmut germanet (BGO) olarak bilinen kristal ise çok dens ve yüksek atom numarasına sahiptir, fakat PET'in ilk zamanlarında sintilasyon materyali olarak değerlendirilmemiştir. Berkeley'deki California Üniversitesinde Weber tarafından BGO'nun lüminesansına ilişkin ilk çalışmalar yapılmıştır. BGO'nun sintilasyon özellikleri ilk defa Nester ve Huang tarafından 1975 yılında karakterize edilmiştir. Karşılaştırılmalı kristal özellikleri aşağıda verilmektedir:

511 keV Enerjide Parametre	NaI(Tl) BGO	LSO	
Efektif Atom Numarası	51	78	66
Dansite (gm/cc)	3,67	7,13	7,4
Bozunma Zamanı (ns)	230	300	48
Işık Çıkışı (NaI(Tl) =100)	100	15	75

PET üretiminde kullanılmak üzere BGO'nun incelenmesine ilişkin ilk çalışmalar Cho, Farukhi ve Derenzo

tarafından yapılmıştır. BGO'nun kullanıldığı ilk gerçek tomograf ise 1978 yılında Chris Thompson ve grubu tarafından Montreal Neurological Institute'de üretilmiştir. Aynı yıl içerisinde BGO kullanan ilk ticari tomograf olan NeuroECAT ise EG&G ORTEC tarafından üretilmiştir.

1970'li yılların son dönemlerinde TCC ve Scanditronix araştırma için kullanılan büyük hızlandırıcıların üreticileri idi. ORTEC ve TCC ise PET üreten ilk iki firma idi. Fakat kısa bir süre sonra 1981 yılında Eriksson'un tasarladığı BGO kristali içeren ticari tomograf Scanditronix tarafından piyasaya sürüldü.

CTI'den Mike Casey ve Ronald Nutt 1984 yılında MGH'yi ziyaret etmişler ve gelecek vaat etmesine karşın bu tip bir cihazın üretiminin zor ve pahalı olacağı konusunda birleşmişlerdir. "Blok Detektör" kavramı Burnham detektörünün basitleştirilmiş ve üretimi kolaylaştırılmış şeklidir.

1985'ten itibaren üretilen tomografların çoğunluğu bir tür blok detektör kullanmıştır. Bu buluş, yüksek çözünürlüklü ve yüksek etkinlikteki PET tomograflarının daha düşük maliyet ile üretilmesini sağlamıştır. İlk blok detektörde 4 fotoçoğaltıcı tüp ve 32 kristal, başka bir ifade ile her fototüp üzerinde 8 kristal bulunurken gelişkin son dönem ürünü tomograflar her fototüp üzerinde 144 kristal taşımaktadır.

1980'lerin ilk dönemleri ile uyumlu periyotta, PET tomograflarının tek üreticileri Scanditronix ve AG&G ORTEC firmaları idi. 1970'lerin son dönemine kadar EG&G ORTEC ECAT piyasadaki dominant ticari tomograf idi ve Dünya boyutunda PET programlarının genişlemesine neden oldu. Daha sonraları Scanditronix PC384 ve BGO detektörlü NeuroECAT beyin PET çalışmalarında lider cihaz haline geldi. Beyin görüntülenmesindeki bu yeni alan ilk kez Phelps, Kuhl ve Mazziotta tarafından Science dergisinde yapılan yayın ile tanındı. Beyindeki görsel stimülasyon görüntüleri Mart 1981 Science dergisinin kapağında yer aldı. Bu çalışma FDG ile normal beyin fonksiyonunun ilk kez görüntülenmesidir ve PET, MRI ve SPECT ile beyin haritalanması çalışmalarını başlatmıştır.

1983 ve 1984 yıllarında EG&G ORTEC firması ECAT işini Computer Technology ve Imaging Inc. (CTI) firmasına devredilmesine karar verdi. Bu firma, Washington Üniversitesinde ilk tomografin Phelps tarafından üretilmesine destek olan üç kişi tarafından kurulmuş olan bir başlangıç firması idi. Mike Phelps de sadece PET odaklı olarak CTI'nin kurucularından biridir. EG&G ORTEC ECAT'ın beşinci ürün yöneticisi Mike Crabtree'dir. 1984'ün baharında EG&G ORTEC'den 22 mühendis ve teknisyen CTI'ya katılmıştır. Bu yapılanma PET konusundaki en büyük ticari organizasyon başlangıcıdır.

1986 yılında CTI PET tomografları ve RDS hızlandırıcılar Siemens tarafından pazarlanmaya başlandı. 1987'de Siemes ile CTI arasında satınalma konusunda ciddi görüşmeler oldu. CTI'ın satın alınmasının yerine PET ekipmanlarını geliştirme, üretme ve dağıtmak için her iki firmanın CTI PET System Inc. adında bir ortak girişim firması kurmaya karar verdiler. Siemens, ekipmanların Dünya ölçüsünde pazarlama, satış ve servisini yapacaktı. CTI ve Siemens ilişkisi 1990'lara kadar sürdü ve bu süreçte CTI, FDG dağıtımını da yaparken ortak girişimden RDS hızlandırıcı bölümünü geri aldı. Ardından PETNet, CTI tarafından kuruldu ve Dünya ölçeğinde PET radyofarmasi zincirinin kurulması başladı. Bu yaklaşım ile PET görüntüleme merkezlerinde hızlandırıcı da bulunması zorunluluğunu ortadan kaldırdı ve PET radyofarmasötikleri dağıtımının tümüyle ticari radyofarmasi laboratuvarları tarafından yapılmasının yolunu açtı.

1990 yılında General Electric (GE) Scanditronix'ten PET Tomograf işini satın aldı ve kendi markasıyla satmaya başladı. Daha sonra hızlandırıcı da GE tarafından satın alındı. Scanditronix'den tomograf işinin satın alınmasından hemen sonra GE, ABD'de üretmek üzere kendi PET cihazını tasarlamaya başladı. Hızlandırıcı tasarım ve üretimi ise İsveç'te kaldı. GE, otomatik sentez teknolojisini de geliştirerek kendi hızlandırıcı sistemlerine entegre etti ve böylece merkezi kontrol ile PET için ticari bir "elektronik jeneratör" sistemi başlatılmış oldu.

En büyük iki tıbbi cihaz firmasının PET alanına girmesi bu yeni görüntüleme tekniğinin klinik anlamda kullanılması için daha fazla araştırma yapılmasına neden oldu. Bu sürece kadar PET uygulamalarının çoğunluğu araştırma amaçlı idi. Bu süreç sonrasında endüstrinin de tetiklemesi sonucunda hem cihaz özellikleri ve sayısında, hem de radyofarmasötik temini ve klinik uygulamalarında oldukça artış ve yaygınlaşma oluşmuştur.

Bizmut germanet, bulunuşundan beri PET dünyasına hizmet etmiş ve 2 dekad boyunca çoğu PET tomograflarının üretilmesinde kullanılmış olsa da LSO ile PET görüntülemeye bir devrim oluşmuştur. BGO çok yoğun olmakla birlikte NaI(Tl)'un sadece %15'i kadar ışık çıkışı (Light Output: Absorbe edilen enerjinin her keV'i için oluşan ışık fotonunun sayısı) ve göreceli olarak 300 nanosaniyelik yavaş bir ışık bozunma zamanı bulunmaktadır. LSO'nun yoğunluğu hafifçe daha yüksektir, hafifçe düşük atom numarası ve BGO'dan 5 kez daha etkin ışık çıkışı bulunmaktadır. LSO'nun ışık bozunma zamanı da BGO'dan 7,5 kez daha hızlıdır. Bu performanslar kombine olduğu zaman ışık çıkışı ve hız bakımından BGO'ya oranla 37,5 kat daha iyileşme elde edilmektedir.

LSO'nun keşfi ve ilk kristalin büyütülmesi işlemi 1989-1992 yıllarında yapıldı ve Schlumberger Technology Corporation'dan Melcher adına patentlendi. Bu patentlerin kullanım hakkı 1995 yılında CTI tarafından alındı ve oldukça zorlu bir geliştirme süreci başladı. Aynı yıl LSO gelişimine liderlik etmek üzere Melcher, CTI'a katıldı.

İlk LSO PET Tomograf UCLA'de Cherry tarafından tasarlanan ve üretilen microPET'tir. microPET tomograf, küçük hayvanlar için tasarlanmış ve 1,6 mm'lik çözümlenmeye erişmiştir. microPET'in ticari versiyonu Concorde MicroSystems Inc. tarafından geliştirilmiş ve bu tomograflardan 30 kadarı akademik programlar ve farmasötik şirketleri tarafından küçük hayvanlarda memelilerdeki hastalıkların biyolojisini çalışmak ve moleküler görüntü problemleri ve ilaçları geliştirmek için sipariş edilmiştir.

İnsan için ilk LSO tomograf'ı Şubat 1999 yılında Almanya Köln'deki Max Planck Institute'e kuruldu. 120.000 LSO kristali bulunan HRRT beyin tomograf'ında yaklaşık 2,5 mm FWHM'luk kübik çözümlenme elde edilmiştir.

LSO kullanan tomografların 2000'li yıllardan beri BGO tomograflara oranla maliyet olarak bir artış getirmemesine karşın taranan hasta sayılarında en az 5 kat artış getirmesi dikkati çekmektedir. LSO, PET için ideale yakın performans özellikleri taşımakta ve pratik anlamda 2 mm çözümlenme ile gövde taramasını 30 dakikada veya 4 mm çözümlenme ile 10 dakika veya daha az zamanda yapmaktadır. LSO'nun bulunması modern PET cihazlarının gelişimi için çok önemlidir (8, 9).

PET/BT CİHAZININ GELİŞTİRİLME SÜRECİ

PET'in BT (X-Işınlı Bilgisayarlı Tomografi) ile kombine edilmesi fikri 1990 yılında Pediatrik Nörolog Professor David Townsend, Mühendis Ron Nutt ve arkadaşları tarafından düşünüldü ve 1991 yılında University of Geneva'da Townsend ve arkadaşlarınca tasarlandı. İsviçreli Onkoloji Cerrahisi Dr. Rudi Egeli PET görüntülerine CT gibi anatomik bilgi veren bir tekniğin eklenmesinin cerrah için çok daha açıklayıcı ve yararlı olacağını söylemesi üzerine bu fikir gelişmiştir.

Bu olay ilk kombine PET/BT prototipinin University of Pittsburgh Medical Center'a monte edilmesinden 7 yıl önce oluştu. 1993 yılında Townsend, Dr Ron Nutt (daha sonra CTI PET Systems'in (CPS - Knoxville, Tennessee, başkanı oldu) ile birlikte PET/BT üretmek ve NIH'den destek almak amacıyla University of Pittsburgh'a gitti.

Oluşan bu fikirlerden kaynaklanarak 1990'ların ilk dönemlerinde San Francisco'daki University of

California'dan Bruce Hasegawa ve arkadaşları ilk kombine SPECT/BT klinik prototip cihazı oluşturdular.

CTI PET Systems in Knoxville, TN tarafından geliştirilen ilk prototip PET/BT tarayıcı 1998'de işletilir hale geldi, University of Pittsburgh'ta klinik olarak kullanılmaya başlandı. İlk tasarımda tek kesitli spiral BT (Somatom AR. SP; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) ve ECAT ART Scanner (CTI PET Systems, Knoxville, TN) bulunuyordu. Bu cihazla 300'ün üzerinde kanser hastası tarandı ve bulgular bir seri hakemli dergilerde yayınlandı.

İlk ticari PET/BT tarayıcı, 4 kesitli BT içeren şekilde 2001'de GE Healthcare (Discovery LS) tarafından açıklandı. Bundan birkaç ay sonra Siemens Medical Solutions Biograph'ı, bir müddet sonra da Philips Medical Solutions Gemini'yi piyasaya sürdü.

Dr. Ron Nutt and Dr. David Townsend tarafından geliştirilen PET/BT, 2000 yılında Time Magazin'de yılın buluşu olarak, 2001 yılında da Frost ve Sullivan tarafından yılın ürünü olarak ödüllendirildi (Resim 7).

CTI Molecular Imaging, Inc., PET cihazları, moleküler problemler ve servis sağlayan lider bir firma idi. 2004 yılında Academy of Molecular Imaging (AMI) tarafından yılın seçkin bilim insanı olarak nitelendirilen Dr. David Townsend halen University of Tennessee Graduate School of Medicine'de Professor of Medicine ve Radiology ve Director of the Cancer Imaging ve Tracer Development Program olarak görev yapmaktadır (10-12).

PET RADYOFARMASÖTİKLERİNİN GELİŞİM SÜRECİ

Radyoaktivitenin sihrinden yararlanarak yapılabilecek ve insana herhangi bir zarar vermeden fizyoloji ve metabolizmayı anlaşılır, izlenir ve gözlenir şekilde dönüştürecek olan çalışmalarda gerekli olan diğer bir komponent ise radyoaktif molekül, dolayısıyla bu molekülün radyoaktif hale getirilmesine olanak sağlayacak olan uygun radyonüklidi elde etmek idi.

Maria Sklodowska Curie'nin yaptığı çalışmaları başlayan radyoaktif elementi saflaştırma çalışmalarının yanısıra yapay olarak radyonüklid üretimi için de önemli çabalar gerçekleştirilmiştir. Bu çabalar süresince yapay bir radyonüklid üretebilmenin tek yolunun kararlı olan bir atomun yörüngesindeki elektronların veya çekirdeğindeki parçacıkların dengesinin bozulması olduğu anlaşılmıştır. Özellikle kararlı bir atomun çekirdeğine subatomik bir partikülü yerleştirebildiğiniz zaman kararlı olmayan, radyoaktif bir atom elde edilebilmektedir. Bu yöntemin uygulanabildiği cihazlar ise partikül hızlandırıcılar olmuştur. Başlangıçta çizgisel olan hızlandırıcılar, daha sonra dairesel şekilde dönüştü-



Resim 7. PET/BT ilgili ilk yayınlar. (TIME, December 4, 2000)

rülerek az yer kaplayan, daha düşük enerji kullanarak partikülü daha fazla hızlandıran sistemler sayesinde tıpta kullanılabilen, hastanelerde çalıştırılabilen medikal siklotronlar üretilebilmiştir.

Tıbbi araştırmalar için Oak Ridge'de reaktör tarafından üretilen radyonüklidler ilk kez 1946 yılında sağlanmaya başladı. Oak Ridge'de BER Araştırma ve Geliştirme Direktörü Eugene P. Wigner tarafından kurşun taşıyıcılar içerisinde Karbon-14, St.Louis'teki Barnard Free Deri ve Kanser Hastanesine gönderildi.

Siklotronlarda üretilen ilk radyonüklidler arasında ise Fosfor-32'den başka İyot-131, Talyum-201, Teknesyum-99m, Karbon-14, ve Galyum-67 bulunmaktadır.

1967 yılında Clarke ve arkadaşları Hammersmith Hastanesinde siklotron tarafından üretilmiş radyoizotopların kullanılmasını yayınladılar. Bu siklotronun uygulamalarından biri Krypton-81 jeneratörünün üretimi idi. Bu jeneratörler ventilasyon sintigrafisi için bütün İngiltere'ye dağıtılıyordu. 1992 yılında bütün Birleşik Krallıkta hastalara verilen total aktivite anlamında ^{81m}Kr, ^{99m}Tc'den sonra ikinci sırada geliyordu. Tek problem her hastane haftada sadece bir jeneratör alıyordu, dolayısıyla pulmoner emboli geçirecek hastanın uygun günü seçmesi gerekiyordu. ^{81m}Kr jeneratörü 1977 yılında Concorde uçağı ile Londra'dan Baltimore'a bile gönderildi.

Siklotronlar ile pozitron yayan radyonüklidlerin haricinde birçok radyonüklid üretilmekle birlikte istenen molekülün radyoaktif hale getirilebilmesi için en yararlı radyonüklidler siklotron tarafından üretilen ve pozitron ışınması yapan radyonüklidlerdir. Dolayısıyla PET'in arkasındaki sürücü gücün Carbon-11, Nitrogen-13, Oxygen-15 ve Flour-18 radyonüklidlerinin üretilmesi ve temin edilmesi olduğu hatırlanmalıdır. Her ne kadar bu radyonüklidler 1930-1940'larda metabolik çalışmalar için kullanıldı ise de yarı ömürleri göz önüne alındı-

ğında yeterli ilgiyi görememiştir. 1950 ve 1960'larda St.Louis'teki Washington University ve Londra'daki Hammersmith Hastanesi çalışanları arasında konuya ilgi yeniden canlanmıştır. Yenilenen bilimsel ilgi ve bu izotopların fizyolojik süreçlere uygulanmasındaki geniş olasılıklar, bir çok merkezin bu konuya para ve zaman harcamasını tetiklemiştir.

Hammersmith Hospital'den Terry Jones, 1972-1974 yılları arasında MGH grubu ile birlikte Oksijen-15 (¹⁵O) kullanarak metabolizma görüntüleme ve kan akımı çalışmaları yapmıştır. Terry Jones MGH'taki çalışmasından önce de Washington Üniversitesinde Michael E. Phelps, Edward Hoffman ve Michael TerPagossian ile çalışmalar yapmıştır. Washington Üniversitesinde elde edilen ilk PET III görüntülerinde kan akımı için C-11 Glukoz, O-15 Su ve N-13 Amonyak; oksijen kullanımı için O-15 Oksijen ve kemik görüntüleme için F-18 Florür kullanılmıştır.

Siklotron ve PET cihazlarındaki gelişme ile birlikte PET radyofarmasötikleri alanında yapılan çalışmalar da artmış özellikle ¹⁸FDG'nin sentezi ile tıp dünyasında gerçekten bir devrim ortaya çıkmıştır (13,14).

¹⁸FDG, ¹⁴C-2-DG sentezinden sonra modellenmiştir. 2-DG, Carbon-2 (C-2) üzerindeki hydroxyl grubun (-OH) yerine hidrojen atomunun yerleştiği bir glukoz türevidir. Glukoza benzer şekilde 2-DG, beyinde kolaylaştırılmış transport ile taşınır. Ancak, doğal glukozun tersine fosforilasyon sonrasında daha ileri bir metabolizma oluşmaz. Sonuçta 2-DG-6-P hücre içerisinde kalır. Temel olarak, C-2'den hidroksil grubunun kaldırılması heksokinaz reaksiyonunu izole eder. 2-DG'nin bu özelliği 1954 yılında Sols ve Crane tarafından bildirilmiştir (15).

¹⁴C-2-DG'in insanlarda kullanılması için 2-DG'nin vücudu delerek görüntü oluşturabilecek nitelikte ışına yapan bir radyonüklid ile bağlanması gerekmiş, bunun için yapılan çalışmalar 20 dakika gibi çok kısa yarı ömrü olan ¹¹C ile sürdürülmüştür. Ancak bu radyonüklid ile yapılan sentez de ¹⁸FDG'nin geliştirilmesinden çok kısa bir süre sonra başarılabildiği. Radyoaktif olmayan FDG'nin sentezi ise, radyoaktif flor ile işaretli [¹⁸F]FDG'den 10 yıl önce 1969'da gerçekleşmiş idi. Warburg'un 1930 yılında gözlemlediği malign hücrelerin diğer maddelere oranla daha çok glukoz kullanması bilgisine dayanarak hayvandaki tümör modelinde FDG'nin toplandığı BNL'de Som tarafından gösterildi. Bu prensibe dayanarak FDG ilk kez Dr. Dichiro ve arkadaşları tarafından insanlardaki beyin tümörlerinin metabolik aktivitesini araştırmak amacıyla NIH'de kullanıldı.

1970'lerin ilk yıllarında National Institutes of Health (NIH)'den Louis Sokoloff ve University of

Pennsylvania'dan Martin Reivich, beta ışını yayan ¹⁴C Deoxyglucose (DG)'un bölgesel beyin metabolizmasını haritalandırmada başarılı biçimde kullanılabileceğini gösterdiler. Bu çalışmalar sonucunda DG'nin kan-beyin bariyerini geçtiği ve glukozu benzer şekilde hegzokinaz sistemi ile fosforlanarak DG-6-fosfat'a dönüştüğü anlaşıldı (16).

Şimdiye kadar en başarılı moleküler görüntüleme ajanı Sokoloff ve arkadaşları tarafından rat'larda serebral glukoz kullanım hızını saptamak için otoradyografi amacıyla geliştirilmiş bir ajan olan C-14 Deoksiglukoz'dan türetilmiştir.

Lou Sokoloff'un anlatımına göre Pennsylvania Üniversitesi mensubu olan Sokoloff ve Martin Reivich, bir şarap tadım etkinliğine katılmış ve PET için F-18 işaretli deoksiglukoz konusu burada gündeme gelmiştir. Her iki bilim adamı da bu kimya çalışmasını yapabilecek en uygun grubun Brookhaven grubu olduğu konusunda anlaşmış ve hemen Al Wolf ile Joanna Fowler'a telefon etmişlerdir. Brookhaven National Laboratory (BNL)'de pozitron yayan bileşiklerin sentezi ile ilgilenen organik kimyacı Alfred Wolf'a danışılmıştır. Aralık 1973'te BNL ve University of Pennsylvania araştırmacıların toplantısında radyonüklid olarak pozitron enerjisinin kısmen daha az ve yarı ömrünün kısmen daha uzun olması nedeniyle ¹¹C'dan ziyade ¹⁸F'un daha uygun olduğu Wolf tarafından ifade edilmiştir.

Bu sıralarda Tatsuo Ido Japonya'dan Wolf'un laboratuvarına doktora sonrası ziyaretçi araştırmacı olarak geldi ve bu projeye atandı. Dr. Ido, bileşiğin sentezini açıklayan ilk yayının ilk ismi oldu (şimdi Japonya'da Gachon University, Neuroscience Research Center Theragnostic Compound R&D Center Direktörüdür). Radyoaktif olmayan FDG, 1975 yılında BNL'de başarıyla sentezlendi ancak son ürün oldukça az idi. BNL grubu aynı zamanda ¹⁴C-DG ile aynı davranışı gösterdiği NIH'de yapılan in vivo deneylerle Sokoloff tarafından kanıtlanan ¹⁴C-FDG'i de sentezlediler. ¹⁸FDG sentezi şimdiki Department of Energy (DoE)'nin öncüsü olan Atom Enerjisi Komisyonu tarafından fonlandı.

İnsan çalışmaları için ¹⁸FDG'nin ilk kez sentezlenmesi 1976 yılında elemental florürün, 3,4,6-tri-O-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enitol (tri-O-acetyl-D-glucal ile reaksiyonu sonrası yapıldı. Bu sonuç 3 yıl önceden başlayan şekilde National Institutes of Health, University of Pennsylvania, ve Brookhaven National Laboratory (BNL) mensubu bilim insanlarının müşterek çalışmasının sonucudur. Brookhaven'daki Alfred P. Wolf, Joanna S. Fowler, Tatsuo Ido ve diğer BER çalışanları, glukoz metabolizmasının PET ile görüntülenmesi için kullanılan ve şekerin radyoaktif işaretli bir formu olan Fluorine-18

Fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG)'u geliştirdiler ve sentezlediler (Resim 8) (17, 18).

Brookhaven, PET görüntüleme için ilk F- ^{18}F FDG'yi, kendisi de bir BER araştırma bölümü olan University of Pennsylvania'ya gönderdi. Long Island'da bulunan Brookhaven National Laboratory'de sentezlenen ^{18}F FDG ve küçük bir uçak ile Philadelphia Havaalanına gönderildi, oradan da Mark IV tarayıcı ile gönüllü bir hastada uygulanmak üzere University of Pennsylvania hastanesine götürüldü.

Pennsylvania Üniversitesinde tek bir hastaya ^{18}F FDG enjekte edilerek, Kuhl, Alavi, Reivich, Sokoloff, Phelps ve Hoffman tarafından Mark IV SPECT sistemi ile görüntüleme yapılmıştır. ^{18}F FDG ile ilk gerçek PET görüntüleme ise UCLA'ye yerleşen Phelps tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu görüntülemeye 1976 yılı Aralık ayında EG&G ORTEC tarafından UCLA'ye gönderilen ECAT II kullanılmıştır. Sokoloff'un ajan kinetiği modeli adapte edilmiş ve FDG için hız sabiti UCLA ve Pennsylvania Üniversitesi grubu tarafından ölçülmüştür.

1984'ün başında The Cyclotron Corporation (TCC), CTI tarafından satın alınmıştır. TCC'de aralarında Fred Ramsey, Lewis Carroll ve Maria Straatmanın bulunduğu bir grup George Hendry tarafından yönetilmekte idi. Hızlandırıcının temel tasarımı 1985 yılının son aylarında tamamlanmıştır. Mini Hızlandırıcıların ilklerinden olan Radiopharmaceutical Delivery System (RDS112) 1986 yılında Wisconsin Üniversitesinde Jerry Nickles'e gönderilmiştir. İlginç olan Nickles için oluşan fonun kısmen Norton Simon tarafından sağlandığı ve bunun da Phelps tarafından organize edilmesi idi. Böylesine bir başlangıç sonunda Nickles gerekli fonları sağlayabilmiştir.

İlk RDS, 11 Mev enerjide, negatif iyon, 4 hedef pozisyonu olan proton hızlandırıcıdır. Işın ikiye ayrılarak aynı anda iki porttan çıkabilmektedir. RDS, F-18, C-11 Gazları, O-15 Su ve O-15 Gazları ve amonyak ($^{13}\text{NH}_3$) üretilebilmektedir. RDS, nötron ve gama ışınlarına göre zırhlanmıştır ve odanın dışındaki radyasyon alanı 2 mR/hr'ten düşüktür. UCLA'den Barrio ve arkadaşları diğer moleküler problemlerin yanı sıra ^{18}F FDG sentezini sağlayan ilk otomatik kimya modülünü geliştirdi. RDS sistemi, otomatik sentez teknolojisi ile birlikte bir IBM PC tarafından kontrol ediliyordu. (İlk IBM PC 1981 yılında kullanılmıştır).

RDS'nin tek bir teknisyen ile yönetilebileceği ve rutin bazda FDG sentezinin yapılabileceği ekip tarafından kanıtlandı. RDS, ilk başlarda tartışmalı olmakla birlikte sektörde bir standart haline gelmiş ve radyofarmasötiklerin rutin üretimi için yeni bir "elektronik jeneratör" kavramı oluşturmuştur. Bugün, Dünya'daki PET radyofarmasilerinde sadece 3 kişi ile üretim,



Resim 8. Sağda Alfred P. Wolf, ortada Tatsuo Ido (SNM eğitim serisinden alınmıştır)

kimya, kalite güvence ve ^{18}F FDG'nin lokal dağıtımı için iş yönetimini yapmak mümkündür. Bu teknoloji elektronik anlamda PET moleküler problemlerinin otomatik üretimini sağlamış ve klinik PET servis ve araştırması için gerekli diğer PET radyofarmasilerine de temel teknolojiyi oluşturmuştur.

1976'dan 1986'ya kadar ^{18}F FDG sentezini hızlandırmak, kolaylaştırmak ve verimi artırmak için çok çeşitli yöntemler denendi, ancak belirgin bir gelişme sağlanamadı ve elektrofilik yöntem, seçkin sentez yöntemi olarak yerini korudu. Ancak 1986 yılında ^{18}F (florür)'ün aktivitesini artıran kriptofiks bulundu (Kriptofiks 2.2.2.). Kriptofiks potasyum iyonunu maskeleyen, böylece ^{18}F (Florür), 1,3,4,6- tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl-13-D-mannopyranose'a %95 oranında bağlandığı ve bütün sentez sonrasında verimin %60 düzeyine ulaştığı anlaşıldı. Bu yöntem ^{18}F FDG sentezinin hem en yüksek verim ve hem de yüksek saflıkta gerçekleştirildiği en iyi yöntem oldu. Ayrıca bu yöntem ile taşıyıcı olmayan ^{18}F FDG sentezi elde edildi, daha sonra yapılan iyon kromatografik çalışmalarda da sentezlenen üründeki FDG kütlesinin 1-40 mikrogram arasında olduğu belirlendi.

^{18}F FDG sentez yönteminde, 1986'dan günümüze kadar da elektrofilik ve nükleofilik yöntemler dışında çok önemli bir değişiklik olmadı. Bununla birlikte bazı ince ayarlamalar yapabilmek için çalışmalar sürdü. Bunların en önemlisi kriptofiks'in ortamdan geri alınması idi. Katyon değiştirici rezin kullanarak bu kirlilik uzaklaştırılabildi. Diğer kirliliklere ilişkin çalışmalar ise halen sürmektedir (19, 20).

FDA ONAYI VE GERİ ÖDEMENİN HİKAYESİ

Bilimsel ve endüstriyel anlamdaki inanılmaz gelişmelere karşın ücretlendirme ve geri ödemesi olmayan

bir medikal yöntemin yaşatılması ve yaygınlaştırılması şansı bulunamaz. Dolayısıyla pozitron görüntüleme gibi yeni ve çok önemli bir teknolojinin ilgili kurumlarda kabullenilmesi, ödeme programına alınması için de çok ciddi çalışmalar yapılması gerekmiştir. PET ile ilgili gelişmelerin hemen hemen hepsi Amerika Birleşik Devletleri'nde olduğu için kullanılacak radyofarmasötüğün FDA tarafından onaylanması ve hastalara uygulanacak yöntemin de HCFA (Health Care Finance Association) kurumları Medicare ve Medicare tarafından endikasyon ve ödeme kapsamına alınmış olması gerekmektedir.

FDA tarafından ilk onaylanan PET radyofarmasötüğü Na¹⁸F olmuştur. Daha sonra Rubidium Chloride-82'nin kullanılması 1989'da FDA tarafından onaylandı. Rubidium Chloride-82 ile myokardial PET görüntülemesi 14 Mart 1995'te Medicare tarafından ücretlendirildi. N¹³H₃'ün (amonyak) myokardiyal kan akımı için kullanılması ise 2000 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak PET'in yarım asra ulaşan geçmişine karşın en önemli molekül olan, ya da Henry Wagner J.'un ifadesiyle "asrın molekülünün (¹⁸FDG)" klinikte kullanılması için gerekli FDA onayı ve HCFA geri ödemesi çok uzun çabalar sonrasında sağlanabilmiştir.

Kardiak viabilite ve kanser tanısı amaçlı bir radyofarmasötik olarak ¹⁸FDG'yi onaylaması için FDA'ya ikna etmek amacıyla defalarca yapılan girişim sonrasında UCLA'den Phelps ve Duke Üniversitesinden Coleman'ın öncülüğünde ICP (Klinik PET Enstitüsü) tarafından Medicare geri ödemesine esas olacak biçimde FDA'nın FDG'yi radyofarmasötik olarak onaylaması için çalışmaya başladılar.

Klinik PET Enstitüsü (ICP), kar amacı güdülmeyen bir kuruluş olarak Mike Phelps ve Ben Ambruster tarafından 1990'da kuruldu. Amaç, klinik PET'in değerini anlatmak için akademi, endüstri ve halkı eğitecek gruplar ile kongre mensupları ve profesyonel grupların bir araya getirilmesi idi. Bu süreçte kardiak viabilite ve koroner arter hastalıklarının saptanması klinik PET için en önemli uygulama alanı özelliğini korumuştur. 1980'lerde bir çok araştırmacı ¹⁸FDG ve diğer radyofarmasötiklerin tümör uptake'ine ilişkin çalışmalar yapmıştır. Di Chiro ve diğer araştırmacılar 1970'lerin son ve 1980'lerin ilk dönemlerinde serebral tümörlerin detekte edilebildiğini ve malignite derecesinin ¹⁸FDG uptake'i ile orantılı olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu, kanser biyolojisinde iyi bilinen bir prensip olan malign tümörlerde glukoz kullanımının birkaç kat arttığı bilgisi ile örtüşmektedir.

1991'deki 2. ICP toplantısında, Dahlbom, Hoffman ve Phelps tarafından geliştirilen tekniği kullanarak elde edilmiş olan ilk bütün vücut PET görüntüsü Phelps

tarafından sunuldu. Bundan sonra tek bir çalışma ile vücuttaki bütün organları kapsayan primer ve metastatik hastalığı saptamak, malign lezyonları benign olanlardan ayırt etmek ve tedaviye yanıtı izlemek amaçları için bütün vücut PET görüntüleme yaygınlaşmaya başladı. Böylece kardiak ve epilepsi uygulaması yanı sıra kanser uygulamalarının yaygınlaşması ¹⁸FDG'nin FDA tarafından onaylanmasına ve Medicare tarafından geri ödemenin başlamasına neden olmuştur.

Bu çabaların öncesinde HCFA (Health Care Financing Association), geri ödeme yapmamasının nedeni olarak FDA'nın ¹⁸FDG'yi onaylamamasını gösteriyordu. 1997 sonbaharında FDA fatura reformu (FDA Reform Bill) kongreden geçti ve Başkan Bill Clinton tarafından yasa olarak onaylandı. Bu reformun bir bölümünde de Senatör Stevens tarafından desteklenen şekilde FDA'dan PET Radyofarmasötiklerini onaylanması için daha etkin süreçlerin istenmesi kabul edildi. FDA reformunun kabul edilmesi sonrasında Ocak 1998 tarihinde akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar için HCFA tarafından ilk kez resmi geri ödeme yapılacağı bildirildi. Mart 1999 tarihinde HCFA, endikasyon listesini genişletti ve kolorektal kanser, melanoma ve lenfomayı ekledi. Jorge Barrio'nun liderliğinde ICP/SNM grubu ile FDA arasında yeni bir ilişkinin başlaması sonucunda Mart 2000 tarihinde ¹⁸FDG için bazı kanserleri ve kardiyovasküler hastalıkları kapsamına onay verildi. Myokardial kan akımı ajanı olarak ¹³N-Amonyak ve kemik görüntüleme ajanı olarak ¹⁸F-Florür için de FDA onayı alındı. Ardından Aralık 2000 tarihinde PET'in melanoma, lenfoma, akciğer, kolorektal, baş-boyun ve özefagus kanserleri için de kullanılması HCFA tarafından kabul edildi. Uygulama kardiyovasküler hastalıklar ve epilepsi için de genişletildi.

Bütün bu çabalara katkıda bulunan en önemli iki kişi Michael E. Phelps ve Alaska senatörü Ted Stevens idi (Resim 9). Güney Kaliforniya'nın zengin işadamlarından Norton Simon tarafından 1981 yılında tanıştırılan Ted Stevens ve Michael E. Phelps, birbirleri ile yakın arkadaş oldular. Stevens Phelps aracılığı ile PET programını öğrenmiş ve bu durum kalıcı bir arkadaşlığa dönüşmüştü. Senatör Stevens ve yasama işlerindeki yardımcısı Liz Conell PET'in FDA tarafından onaylanması ve HCFA tarafından geri ödemesi için ödünsüz şekilde çalışmışlardır. Stevens PET konusunu öğrenmek için ilk kez UCLA'ye gelmesini şöyle anlatmaktadır: "UCLA'ye saat 16:00'da ulaştım ve saat 18:00'de Veterans of Foreign Wars (VFW)'ta bir konuşma yapacaktım. PET ile ve Phelps'in tutkularıyla çok ilgilenen biri haline gelince saate baktığımda saatin 19:00 olduğunu gördüm ve asla tekrar davet edilmeyeceğim VFW'daki konuşmamı kaçırdığımı anladım". Stevens'in Phelps



Resim 9. Solda Michael E. Phelps, sağda Senatör Ted Stevens (8)

ile olan arkadaşlığı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en etkili insanlardan birine PET'in gücünü gösterebilme olanağı sağlamıştır.

Senatör Stevens PET geri ödemesi için savaşan diğer birçok politik figürle birliktelik oluşturdu. Massachusetts senatörü Ted Kennedy ve Tennessee senatörü Bill Frist, PET tarihindeki bu önemli etabı aşmak için senatör Stevens ile birleştiler. 23. Haziran 2000 tarihinde Sam Gambhir, Johannes Czernin, Dan Silverman, Judy Schimmer ve Mike Phelps'in oluşturduğu UCLA grubu ile Duke Üniversitesinden Ed Coleman tarafından 4000 sayfalık bir doküman HCFA'ya sunuldu. Bu doküman kanser, kalp hastalıkları ve nörolojik hastalıkları kapsayan 16.000'den fazla hastaya ilişkin verileri içeren bir dökümandı. Daha önce de söz edildiği gibi PET için savaşıma bir çok kişi katkı yapmıştır. Bunlar arasında: Kuzey California PET Merkezinden Peter Valk, ICP'den Jenny Keppler, UCLA'den Kim Pierce, PETNet'ten Ruth Tesar, USC'den Peter Conti, CTI'dan Terry Douglass, Memorial Sloan Kettering'den Steve Larson sayılabilir. FDA'nın FDG onayı ve HCFA'nın geri ödeme kararı klinik PET için önemli bir gelişme etkeni olmuştur (8).

TÜRKİYE'DE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

Dünya'da bütün bunlar olurken Türkiye'de ne yapıyordu? Aslında Türk Nükleer Tıp topluluğu her zaman yurtdışı ile çok yakın iletişimi olan sayılı tıp topluluklarından biridir. Çok uzun yıllardan beri özellikle Amerika Birleşik Devletleri'ne çok sayıda Nükleer Tıp mensubu eğitim için gitmiş, önemli dostluklar kurmuş ve halen de süren karşılıklı iletişim zemini oluşmuştur. Bu durum Avrupa için de aynıdır. Özellikle Almanya, Fransa ve Belçika'da çok sayıda Nükleer Tıp mensubu eğitim

almıştır. Gerek A.B.D.'de ve gerekse Avrupa'da birçok Türk hekim meslektaşımız halen yetkinlikle görev yapmaktadır.

İşte bu yakın ilişkiler, temel bilimler noktasında olmasa bile klinik uygulamalar anlamında Türkiye'deki Nükleer Tıp uzmanlarının daima ilgisini çekmiştir.

Türkiye'de PET ile ilgili ilk toplantı 16-12 Mayıs 1992'de Sapanca'da yapılan Nükleer Tıp Günleri'nde İ. Urgancıoğlu, C. Bekdik, Y. Sarıalan, D. Öner, E. Barutçugil, O. Özerten, K. Özker, M. Ercan, A. Ercan'ın katıldığı "PET ve Siklotron Paneli" şeklinde düzenlenmiştir. Bu toplantıdan iki yıl sonra First International Congress of Nuclear Oncology and 8th Annual Meeting of Turkish Society of Nuclear Medicine ismi ile 19-23 Haziran 1994 tarihine İstanbul'da yapılan toplantıda MD. Anderson Hospital'den Dr. E. Edmund Kim "PET in Oncology" ve Memorial Sloan Kettering Cancer Center'den Prof. Dr. Steven M. Larson ise "PET and SPECT in Brain Tumors" konulu konferansları vermişlerdir.

PET ile ilgili çalışmalar yayınlar yoluyla mümkün olduğunca izlenirken yurt dışında yapılan bir çalışma olmakla birlikte bu konudaki ilk yurtiçi bildiri, 26-29 Nisan 1995 tarihlerinde Collosae Hotel Thermal, Pamukkale'de düzenlenen IX. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi'nde Dr. Neşe IGIN tarafından sunulmuştur. (Parkinson hastalığında klinik prelinik dönemde 11C-WTN 35248 PET Dopamin transport proteini görüntülenmesi. N. İlgın, K. Zubieta, S. G. Reich, T. H. Ravert, R. F. Dannals, J. J. Frost Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp ABD, Ankara- John Hopkins University Nuclear Medicine Dept., Baltimore/USA).

1998 yılında 28. Nisan-3. Mayıs tarihlerinde Antalya'da yapılan 3. Nükleer Onkoloji Kongresi'nde çok sayıda PET ile ilgili oturuma yer verilmiştir. Ayrıca bu kongrenin hemen öncesinde de Ankara GATA'da bir PET Paneli düzenlenmiştir. Panelde konuşmacı olarak Prof. Dr. Hussein Abdel-Dayem, Prof. Dr. Pierre Rigo, Prof. Dr. Angelica Bichoff Delaloye ve Prof. Dr. John P. Votaw yer almıştır.

Yukarıda açıklanan tarihlerden de anlaşılacağı gibi Türkiye Nükleer Tıp Topluluğunun PET konusuna ilgisi 1990'lı yılların başından itibaren başlamıştır ve her kongre ve bilimsel toplantıda bu konuya mutlaka yer verilmiştir. Nükleer Tıp mensupları PET ile çok yakından ilgilenirken, Dünya'daki gelişmeleri izlemeyen diğer uzmanlık dallarından bir çok kişi bu işin araştırma fazında olduğu, Türkiye için fantezi olduğu görüşünde idiler.

Neyseki Türkiye'deki ilk PET uygulaması özel sektörde gerçekleşmiştir. İleri görüşlü ve girişimci kişiliği ile Nükleer Tıp Uzmanı Şükrü Bozluoçay ve International Hospital'in sahibi Said Hafawi ilk kez bu yöntemin

uygulanması yolunu açmışlardır. Bu hikayeyi Dr. Şükrü Bozluoçay şöyle anlatıyor:

“1997-98 yılları içerisinde PET (Moleküler görüntüleme) işinin Türkiye’de yapılabilirliği konusunu tartışmaya başladık. Bu yıllar, bildiğimiz Nükleer Tıp’ın moleküler görüntüleme adı altında yeni bir mecra-ya taşındığını yoğun olarak hissettiğimiz, bizim için bu konudaki birçok neden-nasılın daha netleştiği bir dönemdi. Ayrıca, bu konudaki teknolojik gelişmeler ve uluslararası dergilerde artan tempodaki pozitif yayınlar da cesaret verici idi.

Nükleer Tıp konusunda, bazen devlet yapısından daha cesur ve daha hızlı olabilme şansı olan bizler (Bozlu Grup, Marmara Nükleer Tıp), PET konusunda da ülkemizde ne yapılabileceğini araştırmaya başladık.

Birçok Üniversite yetkilisi ile görüştüğümüzde, iyi niyetli ve istekli olmalarına rağmen şartlar gereği arzulanan süre içerisinde Ülkemizde PET işinin devlet tarafında yapılamayacağı kanısına ulaştık.

1998 yılı başlarında, o zaman çalışmakta olduğum International Hastanesi’nin sahibi Said Haifawi’ye konuyu açtım. Birçok yeni teknolojinin ülkemize getirilmesi konusunda öncü olmuş bu hastanenin bu konuda da öncü olması konusunda ikna turlarına başladım. Yurt dışında bu konuda sözü geçen birçok kişiyi davet ederek Said Bey ile görüştüm. 1998 yılının ilk aylarında Said Bey, bu bölümün MNT tarafından işletilmesi ve ¹⁸FDG işinin tarafımızdan çözülme garantisi koşulu ile PET cihazı almaya karar verdi.

Belki de bu işin en önemli kısmı ¹⁸FDG’yi sağlıklı bir şekilde üretmek idi ki bu tarihlerde, üretim koşulları tüm Dünya’da hızlı bir şekilde, o zaman göre ağır koşullar içermeye başlamıştı. Yani yasal düzenlemeler çoğalmaya, Radyofarmasötikler ilaç kapsamına alınmaya başlanıyordu. Siklotron almak ve bunun hakkını vererek işletmek, elde edilen PET görüntülerini güvenilir bir şekilde raporlamak, bu prosedürleri ödeme listelerine aldirtmak ve ülkemiz için yeni olan bu görüntüleme yöntemini, etkili ve doğru anlatabilmek çok önemli idi. Bunu beceremez isek ölü bir doğum olacak ve ülkemize bu tetkiklerin gelebilmesi, yaygınlaşması çok daha uzun zaman alacaktı.

Akıl gereği bu tip yeni teknoloji içeren teşhis ünitelerinin, öncelikle eğitim kurumlarında kurulması, burada her türlü kuluçka dönemini geçirdikten sonra (tecrübe, eleman yetişmesi, hataların tolere edilmesi, v.b.) yaygınlaşması ve özel sektör tarafından da bu tecrübelerden faydalanarak yol alınması şüphesiz daha doğru bir yöntemdi. Ancak, daha önce bahsettiğim nedenler yüzünden, bu yol izlenememiştir.

Siklotron kısmını Bozlu olarak, radyofarmasötik üretimi konusunda deneyimi olan Monrol şirketimiz

üstlendi. 1998 başından itibaren yapılan piyasa araştırmaları ile ilişkili olarak CTI firmasından (şimdi Siemens, Knoxville USA) Mr. Michail Templin, Mr. Fred Stuvek ve Mr. Nidal Odeh ile yapılan görüşmeler sonucunda siklotron alımını tamamladık. CTI firması ile önce %50-50 ortaklık şeklinde yapılan bir siklotron işletme şirketi kuruldu, kısa bir süre sonra bu şirketin %100’ü Monrol’e devir oldu. Bu esnada inşaatına devam eden ancak başlangıçta siklotron ve FDG üretimine göre planlanmamış olan Monrol Gebze üretim tesislerine siklotron cihazı için gerekli ek yapılanma ve organizasyonlar tamamlandı ve Haziran 1999 tarihinde montaj işlemleri başladı. Biz bu işlemleri yaparken, İzmir Şifa Grubu’da, İzmir’de Cyclotron kurma için girişim içerisinde idiler. Bu esnada International Hospital’in sahibi Said Haifawi de, Siemens şirketi ile PET cihazı anlaşması yapmış ve cihaz yola çıkmış idi. 1999 yılı son aylarında siklotron ünitesi TAEK ruhsatını alarak, deneme üretimlerine başladı ve FDG için Sağlık Bakanlığı’na ruhsat başvurusu yaptı.

PET görüntülerini değerlendirme konusunda Amerika’da bu konuda yetişmiş olan ve işe başlaması gereken bir hekimin son dakikada fikir değiştirmesi, bizleri oldukça zor durumda bıraktı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı’ndan Doç. Dr. Kerim Sönmezoğlu’na Amerika’da PET eğitimi alması ve medikal olarak PET bölümünden sorumlu olması teklif edildi. Dr. Kerim Bey’in kabulü sonucu hızlı bir şekilde Amerika’da eğitim organize edilip, ülkemizde ilk PET raporlarının yazıldığı ve birçok insanın yetişmesine neden olan bölüm hizmet vermeye başladı.”

Yani ülkemizdeki ilk PET görüntüleme işlemi Ekim 2000’de International Hospital’de (şimdi Acıbadem Yeşilköy Hastanesi) yapılmıştır. Türkiye’ye ikinci veya üçüncü PET kamera 2002 Ocak ayında Acıbadem Kadıköy Hastanesi’ne monte edilmiştir. Buradaki raporlar Dr. Nesrin Arslan ve Prof. Dr. Hikmet Bayhan tarafından okunmuştur. Üçüncü veya dördüncü sistem ise Haziran 2002 tarihinde Nişantaşı Medica Tıp Merkezi’nde hasta almaya ve Dr. Okan Falay ile Prof. Dr. Hikmet Bayhan tarafından raporlanmaya başlamıştır. Bu sistemlerin hepsi sadece PET görüntüleme yapan, X-Işın Bilgisayarlı Tomografi komponenti olmayan sistemlerdi. Ayrıca tam dairesel yerine yarım dairesel detektör taşıyan ve slip-ring teknolojisi ile görüntüleme yapan cihazlardı. Günlerden bir gün, bu cihazlarla günlük hasta alma rekoru Medica’da kırıldı ve o gün için Dr. Metin Halaç’ın yönetiminde tam dokuz hastanın görüntülenmesi yapıldı. Teknolojinin çok kısa bir sürede nereden nereye geldiğini algılamak için günümüzdeki cihazlar ile karşılaştırma açısından bu bilgi önem taşımaktadır.

Acıbadem Kadıköy ve Medica Tıp Merkezindeki cihazlar için ikinci veya üçüncü, üçüncü veya dördüncü dememizin sebebi İzmir Şifa Hastanesine kurulan sistemin tam tarihinin benim tarafımdan bilinmemesidir. Şifa Hastanesine ülkedeki ikinci siklotron kurulmuştur ve 2002 yılında da PET cihazı kurularak görüntü alınmaya başlanmıştır.

Kamuda ise özgün PET görüntüleme cihazı alınmadan önce 2001 yılından başlayarak Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Picker marka, Prism 2000 modeli cihaz ile ve GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Servisinde uzun bir süre çift detektörlü gama kamera ile PET görüntülemesi yapılmıştır.

Türkiye'de kamu kurumları içerisinde ilk özgün PET görüntüleme cihazı, hem de Türkiye'deki ilk PET/CT olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 2004 yılından beri hizmet vermektedir. Hemen akabinde Kasım 2004 tarihinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde kamuya ait ikinci PET/CT cihazı hizmete girmiştir.

Ayrıca, Ülkemizdeki PET radyofarmasötiklerinin üretimi de bir rekabet ortamı içerisinde üç özel sektör firması tarafından yapılmaktadır. İstanbul, Ankara, İzmir, Adana, Antalya ve Malatya'daki siklotron tesislerinde ^{18}F ve bu radyonüklid kullanılarak ^{18}FDG , Na^{18}F gibi radyofarmasötikler üretilmektedir. İthal edilen ^{68}Ga jeneratörü ile de bir çok merkezde ^{68}Ga işaretli ajanlarla görüntülemeler yapılmaktadır.

Öte yandan bir başka gelişme Üniversitelerimizin siklotron yatırımı konusunu değerlendirmiş olmasıdır. Öncü olarak Hacettepe Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi'nde şu sıralarda 10 ve 19 MeV enerjide iki siklotron kurulmaktadır. Beklentimiz bu cihazların ticari maksatlı değil ve fakat çok ihtiyacımız olan gerçekten araştırma amaçlı olarak kullanılabilmesidir. Araştırma konusunda kamu tarafından sağlanan desteklerden yararlanmak, çeşitli araştırma konuları ile bu merkezlerin fonksiyonel olmasına katkıda bulunmak ve de diğer üniversitelerimizi de bu yatırımı yapmak konusunda cesaretlendirmek gerekmektedir.

Türkiye Atom Enerjisi Kurumu ise Ankara Sarayköy'de 30 MeV enerjideki bir siklotron tesisini 10 yılı aşkın bir süredir gerçekleştirilmeye çalışmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki tarihçesi gibi ülkemizde de PET görüntülemenin geri ödeme kapsamına alınması çalışmaları, bir yandan yöntemin topluma tanıtılması için de önemli çabalar yapılmıştır. Doğal olarak PET görüntüleme yöntemi başlatan özel sektör olduğu için tanıtım faaliyetlerinde de özel sektör yöntemleri öne çıkmıştır. Tanıtım faaliyetlerine ilişkin olarak Dr. Şükrü Bozluoçay tarafından anlatılan anekdotlar ilginçtir:

- “
- Fatih Altaylı Cine 5'te çalışıyordu, PET tanıtımı için programına davet edildim. Canlı yayında anladım ki, Fatih Bey olayı PET şişe zannetmiş ve bu konuda hazırlık yapmış. Bu espri ile zevkli ve ses getiren bir program olmuştu.
 - Onlarca TV ve gazete söyleşisi olmuştu, belki de yıllardır bilinen klasik nükleer tıp tetkiklerinden sıyrılan PET, birdenbire daha çok dillenen bir yöntem adı olmuştu. Benim şahit olduğum, en başarılı tanıtım kampanyalarından biri idi.
 - Tanıtım ile ilgili Sheraton otelde (şimdiki Intercontinental Hotel) verilen yemeğe, Prof. Dr. Barry Alan Siegel (St. Louis, Mallinckrodt Inst. of Radiology) konuşmacı olarak katılmıştı.
 - İki yıl boyunca devamlı (daha sonra da belli aralıklar ile) olarak, hasta yollama potansiyeli olabilecek olan her türlü yer ziyaret edilip, tetkikin önemi anlatılıp, zengin tanıtım broşürleri ile desteklendi, ayrıca davet edilen her yere konuşmacı olarak katıldık. Bu tetkikten yararlanılacak bilgiler konusunda, aşırı beklenti yaratılmamasına çok özen gösterildi ve her konu doğru-etik bir şekilde, tüm çıplaklığı ile taraflarla paylaşıldı.”

Bu süreç içerisinde bir yandan da geri ödeme konularıyla ilgili çalışmalar yapılmaya başlandı. Hem zamanın Türk Tabipler Birliği tarafından yayınlanan işlemler listesi içerisinde olmak ve fiyatlandırılma, hem dönemin Maliye Bakanlığı tarafından yayınlanan Bütçe Uygulama Tebliği içerisindeki işlem listesinde olmak ve fiyatlandırılmak ve hem de zamanın en yaygın kamu geri ödeme kurumu olan Sosyal Sigortalar Kurumu'nun işlem listesinde yer almak ve fiyatlandırılmak için yoğun çalışmalar yapıldı. Bu çalışmalar temel olarak o dönem Acıbadem Hastaneleri Satın Alma Müdürü, şimdi ise Sağlık Bakanlığı Müsteşar Yardımcısı olan Hüseyin Çelik ve yine o dönem Marmara Nükleer Tıp yöneticisi olan Prof. Dr. Hikmet Bayhan tarafından yürütüldü. Çalışmalar sırasında kullanılan yöntem ABD'deki FDA ve Medicare tarafından yapılan değerlendirmeleri temel almak, Medicare tarafından öngörülen endikasyon kısıtlamalarının aynen uygulanmasını istemek gibi fanteziye kaçmayan, referansı olan verilerle karar vericileri de sıkıntıya sokmayacak bir yöntemdi. Yaklaşık 1.5-2 yıllık bir çalışma sonrasında başarılı olunmuş ve endikasyon kısıtlamaları ile birlikte bütün vücut veya beyin PET görüntüleme işlemi listelerde yer almaya başlamıştır.

Zaten bu sonuç, diğer ülkelerdeki gibi ülkemizde de PET görüntülemeyi tetikleyen bir faktör olmuştur.

Günümüzde, Ülkemizdeki PET görüntüleme merkezi sayısı kamu ve özel sektör toplamı olarak 120 civarı

na ulaşmıştır. Başka bir ifade ile 650.000 kişiye bir PET merkezi düşmektedir. Bu durum oldukça olumludur ve Avrupa Birliği önerilerine uygundur.

SONUÇ

Otomobil 20'inci yüzyılın başlarında bulunmasına karşın, 30-40 yıl süresince toplum hayatında çok önemli bir etki oluşturmadı. Keza, transistor'ün de tarihçesine baktığımızda 1925 yılında Lilienfield tarafından bulunmakla birlikte Bell Laboratuvarlarının pratik bir cihaz yapması için 25 yıl geçmiş ve 2001 yılında tümüyle yarıiletken cihazlara bağımlı olan telekomünikasyon ve kişisel bilgisayar ile toplumumuzda gelişmeye başlamıştır. Her ne kadar modern PET'in başlangıcı 27 yıl önce ise de göreceli olarak oldukça kısa bir süreçte hızla gelişmiştir. PET ile yapısal görüntüleme yerine hücresel fonksiyonun biyolojik temelini ve bunların hastalığındaki yetersizliklerini moleküler görüntülenmesi kavramı oluşmuştur. Modern biyoloji ve tıbbın, moleküler tıp kavramında bütünleşmesi PET tarafından sağlanan özgün bilgilerin gerçekleştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Biyoloji ve farmasötik endüstrinin birlikte çalışması PET'in daha da gelişmesini sağlamış, moleküler tanı ve moleküler tedaviyi de birlikte düşünme ve uygulama olanağı oluşturmuştur.

PET gibi, transistor'ün bulunması ve gelişmesi bazı olağandışı olaylarla birliktedir. Shockley, transistor ün bulunuşuna uzaktan katılan biri idi. 1947 yılında Noel arefesinde Brattain ve Bardeen tarafından Bell Laboratuvarlarının üst yönetimine sunulan ilk transistor ossilatör devresi gösterisinde yeteri kadar ikna olmadı. Bununla birlikte dokuz yıl sonra 1956'da transistor buluşu nedeniyle Nobel Ödülüne ortak olmuştur. Shockley'in katkısı transistor'ün bulunmasından sonra yarıiletken bileşkenin teorik olarak iyileştirilmesidir.

Bir entegre devre içerisindeki transistor sayısı her 18 ayda bir iki katına (Moore Yasası) çıkmıştır. 1980'lerin başından itibaren bilgisayar devriminin arkasındaki itici güç olmuştur. Aynı şekilde geçen 25 yıllık süreçte, PET cihazındaki kristal sayısı her iki yılda bir ikiye katlanmıştır (Nutt Yasası). Ölçüsü birim karedeki detektör elementlerinin sayısı olan PET için veri seti, entegre devrelerde yeralan transistor sayılarındaki artıştan daha hızla artmıştır.

Gelişmesindeki erken dönem nedeniyle ilk on arasında yer almasa bile PET/CT'nin gelişmesi PET dünyasındaki en önemli ilerlemelerden biridir. Bu teknoloji tek bir yöntemle biyoloji ve anatomiye birleştirdiği için tanınışal doğruluğu artırmış, cerrahi ve radyoterapi planlaması yapılmasını sağlamıştır. CT komponenti ile sağlanan hızlı ve düşük gürültülü atenüasyon düzeltmesi

PET'i de hızlandırmıştır. Yakın dönemde ise PET ve PET/CT'de gözlenen klinik yararlar nedeniyle bu kez PET ile MRI'nın birlikte kullanabileceği sistemler de geliştirilmiştir. PET/MR'ın PET/CT kadar klinik pratikte yer bulup bulamayacağı ileride görülecektir.

Geçen 25-30 yıl içerisinde Brownell'den Melcher'e kadar yüzlerce kişi PET'in gelişmesine katkıda bulunmuştur. Ancak diğerlerinden ayrıcalıklı olan Michael E. Phelps'tir. Phelps sadece ilk PET tomografinin geliştirilmesi ve ilk PET görüntülerinin yayınlanmasında değil FDG'nin onaylanması, PET'in geri ödemesi ve LSO'nun gelişmesinde de etkin olmuştur. Phelps sadece modern PET'in gelişmesini sağlamamış aynı zamanda bebeklik ve erişkinlik dönemlerini de kapsayan şekilde bu teknolojinin tutkulu ve ilham veren bir neferi olmuştur. Dahası, PET'in CT ve MRI gibi klinik yöntemler arasındaki yerini alması için de çalışmıştır. Eğer yaygın olarak inanıldığı gibi moleküler tıp önemli bir hale gelecekse moleküler tıbbın moleküler görüntüleme tekniği olan PET, şimdiye kadar CT ve MRI tarafından sağlanan inanılmaz yararları aşacak düzeyde katkılar yapacaktır.

KAYNAKLAR

1. Patton D. 1932: A year to remember. JNM 2002;43:N25-N26.
2. Wrenn FR Jr, Good ML. Good, and Philip Handler. The use of positron-emitting radioisotopes for the localization of brain tumors. Science 1951;525-527. [\[CrossRef\]](#)
3. Brownell GL, Sweet WH. Localization of brain tumors with positron emitters. Nucleonics 1953; 11:40-45.
4. Kuhl DE, Roy QE. Image separation radioisotope scanning. Radiology 1963;80:653-662. [\[CrossRef\]](#)
5. Brownell GL, Burnham CA. MGH Positron Camera in Tomographic Imaging, ed. Gerald SF, 1972.
6. Robertson J et al: Tomographic Imaging in Nuclear Medicine, ed. Gerald S. Freedman, pp.151-153, 1973
7. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, et al. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. J Nucl Med 1975;16:210-224.
8. Ronald Nutt. The history of positron emission tomography. Mol Imaging Biol 2002;4:11-26. [\[CrossRef\]](#)
9. Alavi A, Reivich M. Guest editorial: the conception of FDG-PET imaging. Semin Nucl Med 2002; 32:2-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Webb S. From the watching of shadows: The origins of radiological tomography. 1990.
11. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med 2000;41:1369-1379.
12. Townsend DW. Combined PET/CT: The historical perspective. Semin Ultrasound CT MR 2008;29:232-235. [\[CrossRef\]](#)
13. McCready VR. Milestones in nuclear medicine. Eur J Nucl Med 27 2000;(Suppl):S49-S79.
14. Joanna S. Fowler and Tatsuo Ido. Initial and Subsequent Approach for the Synthesis of 18FDG. Semin Nucl Med 2002;31:6-12. [\[CrossRef\]](#)

15. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med* 2002;32:6-12. [\[CrossRef\]](#)
16. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, et al. The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 1979;44:127-137. [\[CrossRef\]](#)
17. Tsuchiya T. Chemistry and developments of fluorinated carbohydrates. *Ad in Carbohydrate Chem Biochem* 1990;48:91-277. [\[CrossRef\]](#)
18. Baumann BB, Hamacher K, Oberdorfer F, Steinbach J. Preparation of fluorine-18 labelled sugars and derivatives and their application as tracer for positron-emission-tomography. *Carbohydrate Research* 2000;327:107-118. [\[CrossRef\]](#)
19. Beuthien-Baumann, B.; Hamacher, K.; Oberdorfer, F.; Steinbach, J. Preparation of fluorine-18 labelled sugars and derivatives and their application as tracer for positron-emission-tomography. *Carbohydrate Research* 327:107–118; 2000. [\[CrossRef\]](#)
20. Pacák J, Cerny M. History of the first synthesis of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose the unlabeled forerunner of 2-Deoxy-2-[18F]Fluoro-D-Glucose. *Mol Imag Biol* 2002;4:352-354. [\[CrossRef\]](#)