

## Prof.Dr.Yekta ÖZER



1975 yılında Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi'nden birincilikle mezun oldu. 1976 yılında Galenik Farmasi Bölümü'ne asistan olarak girdi. 1981 yılında Farmasötik Teknoloji doktorasını tamamlayarak, 1988 yılında aynı dalda doçent, 1995 yılında profesör oldu. 1994 yılında Radyofarmasi A.B.D. Başkanlığına atandı. Fakülte Yönetim Kurulu Üyeliğinde bulunan Prof.Özer halen Sağlık Bakanlığı'nda çeşitli komisyon üyelikleri, TÜFTAD Genel Sekreterliği görevlerini sürdürmektedir. Hacettepe Üniversitesi 1999/2000 Akademik Yılı Araştırma Grubu Başarı Ödülü ile İhsan Doğramacı Üstün Başarı Ödülleri alan Prof.Özer, evli ve bir çocuk annesidir.

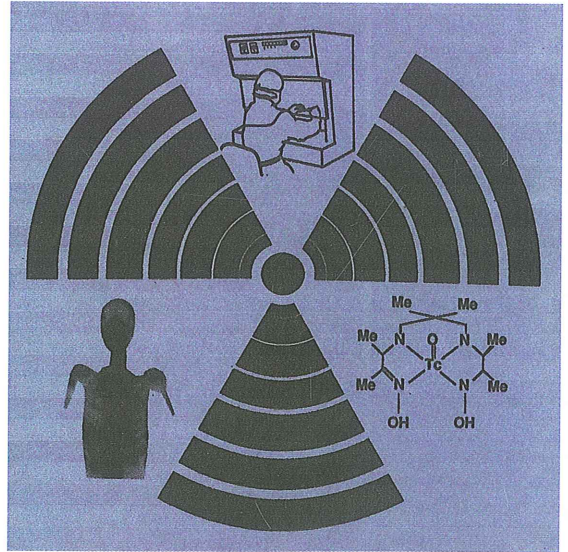
# RADYOFARMASI, RADYOFARMASÖTİKLER DÜNÜ, BUGÜNÜ ve GELECEĞİ

## GİRİŞ:

İlaçlar, vücutta farmakolojik etki meydana getiren kimyasal ajanlar şeklinde tanımlanırlar. Radyofarmasötikler ise büyük çoğunluğu tanı amacıyla kullanılan, ancak farmakolojik etkisi olmayan ilaçlardır. Tedavi edici etkisi olan radyofarmasötikler ise vücut üzerindeki etkilerini, radiation (=ışınım) denen fiziksel özellikleriyle gösterirler. Ayrıca, radyofarmasötikler gerektiğinde nadiren kullanılan, kronik olarak asla kullanılmayan daima doktor tarafından ve doktor gözetiminde uygun ekipmanla uygulanan ilaçlardır. Dolayısıyla geleneksel ilaçlardan farklıdır.

Kısacası Nükleer Tıpta kullanılan ve radyoaktif özellik taşıyan farmasötik dozaş şekillerine "Radyofarmasötik", radyofarmasötikle-

meslek içi sürekli eğitim dergisi



rin formülasyonu, hazırlanması, kalite kontrolü, dozlara bölünmesi, farmakokinetiği ve toksisitesinden hastaya uygulanmasına kadar geçen süreçten sorumlu eczacıya "Radyofarmasist", bu faaliyetlerle uğraşan eczacılık dalına "Radyofarmasi" (Nükleer Eczacılık) adı verilir.

## Radyofarmasi ve Radyofarmasötiklerin Geçmişi

X ışınlarının 1895'te, Wilhelm Konrad Roentgen tarafından keşfi tıp bilimlerinin ilerlemesine müthiş katkıda bulunmuştur. Bu nedenle W.K. Roentgen 1901'de Nobel Fizik ödülünü almıştır. Dört ay sonra, bir başka fizikçi Henri Becquard doğal radyoaktiviteyi keşfetmiştir. 1913'te George de Hevesy radyoaktif marker'ı tanımlamıştır ve çok geçmeden 1943'te Nobel ödülü almıştır. Bu durum, Nükleer Tıp'ın bugün de hala geçerli olan temellerinin atılmasına yol açmıştır.

Radyofarmasötikler, diğer ilaçlar ve tıbbi ürünlere göre daha kısa bir özgeçmişe sahiptirler. Medikal uygulamalarda radyoaktif nükleitlerin yaygın kullanımları, II. Dünya Savaşı'nda atom bombasıyla ilgili gelişmenin tamamen direkt bir sonucudur. Bu olay, nükleer reaktörlerin inşasına ve o da radyoaktif olmayan hedeflerin nötron bombardımanı ile aktivasyonu sonucu yeni radyofarmasötiklerin bulunmasına yol açmıştır. Tabiiatta bulunmayan radyonükleitlerin, yapay olarak elde edilmesi bunların bilimsel ve tıbbi uygulamalarında kullanımını mümkün kılmıştır.

1904'te Ehrlich ve Shiga'nın Almanya'da, bir farede görülen tripanozoma enfeksiyonunu tek doz kırmızı boyayla tedavisi, Ehrlich'i sifilis tedavisi için organik arsenik bileşikleriyle bir seri deney yapmaya yöneltmiştir. 606 deneyden sonra sifilis tedavisinde ilk "Magic Bullet" Salvarson'ı bulmuştur.

"Magic Bullet" hipotezi pek çok yararlı radyofarmasötüğün araştırılmasında etkili olmuş ve bu görüşün Nükleer Tıp'ta da uygulanabileceği düşünülmüştür. Hamilton ve Soley (1939), radyoaktif iyodun hipertiroidi ve bazı tiroit tümörlerinin tedavisinde kullanılabileceğini düşünmüşlerdir.

Önceleri, yeni-işaretli bileşiklerin kullanımı tesadüfen/kazayla olmuş ve dikkatler daha çok "magic bullet" görüşüne kayarak esas amaç, hastalıklı dokuya ve bu dokunun biyolojik özelliklerine spesifik ilgisi olan bileşikleri bulmaya yönelmiştir. Bu yaklaşım çok başarılı olmamışsa da Tc-99m-fosfat kompleksleri (hem normal hem de hastalıklı dokularda tutulabilen) gibi reaktiflerin geliştirilmesine yol açmıştır. Böylece tracer (=izleyici) fikri yeniden önem kazanmış ve bölgesel fonksiyonları değerlendirmede radyofarmasötiklerin kullanılabileceği görüşü ortaya çıkmıştır.

Radyum-226 ve radyoaktif yavrusu olan Radon-222, II. Dünya Savaşı'ndan 40 yıl önce tedavide kullanılmıştır. Bilimsel çalışmalarda ilk kullanım ise 1936 yılı başlarında Dr. Joseph G. Hamilton tarafından (California Üniversitesi, Berkley kampüsündeki siklotronda üretilen Na-22 radyonüklidi) vücuttaki sodyum davranışıyla ilgili bir çalışmada gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bir grup araştırmacı tarafından partikül hızlandırıcılardan ele geçen radyoaktif iyot izotopları hipertiroit tedavisinde ve tiroit metabolizması çalışmalarında kullanılmıştır. 1942'de atomik pilin hazırlanması ve geliştirilen nükleer reaktörler sonucu ortaya çıkan hayli yüksek aktiviteye sahip atıklar, geliştirilen ayırma yöntemleri ile ayrıldıktan sonra çeşitli sivil amaçlara (Tıp ve diğer alanlara) yönlendirilmiştir. 1948'de ilk radyofarmasötik ürün pazarlanmış ve ilk yıl 1000'den fazla dağıtım yapılmıştır.

Radyonükleitlerle işaretlenmiş veya yüklenmiş ve boyutları birkaç nm ile 1 mm arasında değişen mikropartiküllerin araştırma, tanı veya tedavi amacıyla tıpta kullanılması çalışmaları 1950'lerin başlarından beri süregelmektedir. 1950'lerdeki ilk örnek, 50  $\mu$ m'lik karbon partiküllerine Au-198'in adsorbe ettirilmesi sonrası bu partiküllerin akciğerdeki tümör dokusunu ışınlaması olmuştur. Bunu, aynı boyutlardaki Hg-203 ve Ag-111

işaretli seramik mikrokürelere akciğer taramasında (scinti-scanning) kullanımı izlemiştir.

Au-198-altın koloidal dispersiyonunun akciğer taramasında kullanımı tanı amaçlı ilk kullanım olmuş ve birbirini izleyen yıllar içinde I-131 ve In-113-işaretli makroagregat insan serum albümini (MAA) ile mikroagregat insan serum albümini sırasıyla akciğer ve Retikuloendotelial sistem (RES)'in görüntülenmesi, In-113 ve Tc-99m-ile işaretli ferröz ve ferrik hidroksit makroagregatları (FHMA), In-113-hidroksit koloidi, Tc-99m-sülfür koloidi gibi işaretli mikropartiküller ise çeşitli organ ve dokuların Nükleer Tıpta gama sintigrafilerinin alınması amacıyla geliştirilmiştir.

1970'lere gelindiğinde makroagregatların yerini mikrokürelere bıraktığı görülmektedir. Bu amaçla Tc-99m, In-125 veya In-113m ile işaretli insan serum albümini (HSA) mikrokürelere kullanıma girmiş ve insan ve hayvan dolaşımı çalışmalarında ve akciğer sintigrafilerinde yararlanılmıştır. 1980'lerin ortalarından sonra işaretli biyoparçalanabilir çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler (lipozomlar, niozomlar, nişasta veya laktik/glikolik/polietilen glikol (PEG) polimerleri) veya biyolojik olarak parçalanmayan partiküller (cam, lateks, reçineler) üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Radyoaktif işaretli partiküller bir yandan bu tarihsel gelişimi gösterirken bir yandan da ticari olarak sağlık piyasasında yerini almıştır. Bunlar arasında: Tc-99m'la işaretli HSA, MAA, sülfür koloid ve Tecnogas gibi karbon partikülü içeren aerosoller tanı amaçlı olarak ticarete sunulmuştur.

*Rutin klinik çalışmalarda kullanıma ilk giren önemli radyofarmasötik I-131 olmuş ve tiroit bezi hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılmıştır. Bu radyofarma-*

*meslek içi sürekli eğitim dergisi*

*sötik sayesinde tiroit kanserinin tedavisinde önemli bir başarı elde edilmiş Nükleer Tıp'ta kullanılan bu yeni spesiyalite gazete ve dergi manşetlerine taşınmıştır. Bu durum "Atomik Kokteyl" adıyla da anılan I-131 çözeltisi gibi yeni "Magic Bullet" (sibirli mermilerin)'lerin hızla gelişmesi ve diğer pek çok kanserin tanı ve tedavisinde radyofarmasötiklerin kullanılabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.*

Eczacıların temel başvuru kaynağı olan farmakopelere bakıldığında ise radyofarmasötiklerin ilk kez B.P'nin 1958 baskısında yer aldığı görülmektedir. I-131, P-32, I-131'le işaretli sodyum radyoyodür enjeksiyonluk çözeltisi ile P-32 işaretli sodyum radyofosfor enjeksiyonluk çözeltileri ile ilgili monograflar B.P.1958'te yer alan ilk radyofarmasötikler olmuşlardır. Daha sonra USP (XVI)'de ilk kez "Radioactivity" başlığı altında 1960 baskısında bu konuya yer verilmiştir ve giderek pek çok farmakopede "Radiopharmaceuticals" veya "Radioactivity" başlığıyla genel bilgiler verilerek ve monograflar kısmında da çeşitli radyonüklitler ve radyofarmasötikler yer almıştır.

### **Radyofarmasinin Dünü**

Nükleer Tıp alanı 1948'de Abbott Lab'larının ilk radyofarmasötiği piyasaya sürmelerinden bugüne kadar geçen sürede büyük bir büyüme ve gelişme göstermiştir. Bundan 2 yıl sonra, Bileşik Atom Enerjisi kurumu başkanı medikal amaçla kullanılacak olan radyoizotopların uygulanmasıyla eczacıların ilgilenmesi gerektiğini açıklamıştır. Kısa sürede sadece Amerika'da 100 kadar radyofarmasist hastane ya da merkezi

radyofarmasi laboratuvarında istihdam edilmiştir. Radyofarmasi alanındaki büyük yükselme yüzünden Amerikan Eczacılar Birliği (American Pharmaceutical Association) 1978'te Eczacılık Uzmanlığı Kurulu'nda (Board of Pharmaceutical Specialities) Radyofarmasi'yi ayrı bir uzmanlık dalı olarak tanımıştır.

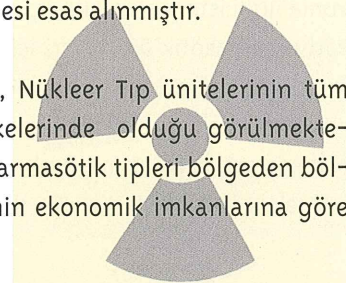
Radyasyonun barışçıl amaçlarla sağlık alanında kullanılabilmesi, reaktörlerden sonra 1934'te siklotronun ve 1960'larda Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinin geliştirilmesini de beraberinde getirmiştir. Yapay bir radyonüklit olan Tc-99m'in jeneratörlerden elde edilebilmesi giderek Nükleer Tıp Departmanlarında yaygın olarak kullanılmasına yol açmış ve 1960'lara gelindiğinde "bodrumda radyoaktif çözeltilerin karıştırıldığı lab." lardan hastaneye bağlı "Radyofarmasi lab/ departmanlar"ına değişim göstermiştir. Bu yeni birimler, Nükleer Tıp görüntüleme kısımları içinde veya komşu "sanat icra eden" ve "göreve has" yerler haline getirilmiştir. Bu ilerlemenin nedeni primer radyonüklitlerin tip ve miktar çeşitliliği, ve bulunmasıyla ilgili olumlu gelişmeler, radyofarmasötiklerin giderek karmaşık hale gelmesi, nükleer enstrümanlarda devamlı gelişen teknoloji, ekipmanların bilgisayarla donatılması, personelin farmasötik uzmanlık ve radyofarmasi deneyiminde olmasına bağlıdır.

Geçmişe bakıldığında radyoaktif izleyicilerin (radiotracer= radio-medications), deneyimlerini radyofarmasötikleri lab. bankosunda çalışırken kazanmış radyokimyacı ve doktorlar tarafından deneme/yanılmayla hazırlandığı görülmektedir. Daha sonraları, deneyim kazanan bir grup radyokimyacı yeni radyofarmasötiklerin özellikle Tc-99m radyofarmasötiklerini, hazırlamaya giriştikleri görülmektedir. 1969'da eczacının temel eczacılık bilgisini ve radyofarmasötik yönden teknik becerisini radyoaktif materyallere uygulayabileceği görüşü üzerinde ilk Radyofarmasi programı, ABD' de Univ. Southern California, Sc-

hool of Pharmacy' de başlamıştır. Öte yandan, 1970'te American Food, Drug and Cosmetic Yasasında değişiklik yapılmış ve "radiotracers" ifadesi "radioactive drugs" olarak düzeltilmiş ve Radyofarmasi (=Nükleer Eczacılık), American Society of Hospital Pharmacists) tarafından eczacılıkta uzmanlık dalı olarak tanınmıştır. Bu önemli olayların kombinasyonu, radyoaktif ilaçlar (radyofarmasötikler)'in, radyofarmasistin ve icraat yeri olan Radyofarmasi Lab/departmanın tanınmasında çok etkili olmuştur.

1990'lara kadar hastane radyofarmasisinde, radyofarmasist tarafından icra edilen günlük hizmetler, nükleer tıp hekimi, bilim adamları, teknologlar ve fizikçiler tarafından icra edilen hizmetlerin bir aynası olmuştur. Önceleri tek bir metot kullanarak tek bir nükleer tıp görüntüleme (=imajlama) tekniği için belli bir grup radyofarmasötüğün hazırlanması basitti. Bu preparatlar üzerinde zamana dikkat ederek yapılan tek kalite kontrol testi radyoaktif işaretlemenin (=bağlanmanın) etkinliği idi. Kuyu tipi sayıcılar ve izotop doz kalibratörü gibi nükleer enstrümanlar bugün "sadece düğmeye basma" teknolojisine sahipse de enstrümanın kalite kontrol testleri için hala operatöre ihtiyaç duyarlar. Çoğu enjeksiyonluk radyofarmasötüğün dozlara bölünmesi için de, istenen hacme kadar doldurulması için enjektöre ve radyoaktivite miktarını valide etmek için de doz kalibratörlerine gerek vardır. Radyofarmasötiklerin doğru dozda, doğru hastaya, doğru zamanda, ilgili otoritenin istediği kayıtları doğru tutmuş olarak uygulanmasını temin zorunluluğu vardır. 1970 ve 1980'ler boyunca radyofarmasistin nükleer tıp ekibi için de ilaç uzmanı olarak operasyonel görevi ve ürün kaynaklı hizmetleri yürütmesi esas alınmıştır.

Avrupa'da ise, Nükleer Tıp ünitelerinin tüm Avrupa Birliği ülkelerinde olduğu görülmektedir; ancak radyofarmasötik tipleri bölgeden bölgeye ve o bölgenin ekonomik imkanlarına göre



değişiklik göstermektedir. Örneğin Benelux ülkelerinde, Batı Almanya'nın sınır bölgesinde ve Güney İngiltere' de I-123, Kr-81m ve diğer çok kısa yarı ömürlü izotoplar ve pozitron emmiter' lar kullanılmaktayken; İskandinavya'da, Doğu ve Güney Avrupa ülkelerinde Tc-99m kompleksleri ve I-131 kullanımı çok yaygındır.

Avrupa'da radyofarmasötiklerle/ilaçlarla ilgili, 1970'lerden başlayan çeşitli direktifler çıkmıştır. Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) bu konuyla ilgili çeşitli teknik dokümanlar, WHO radyofarmasötiklerle ilgili rehber ve İskandinav ülkeleri Nordic Guidelines yayınlamışlardır.

*Dünyada radyofarmasötiklerle ilgili ilk Pazar izni alan ABD, İngiltere ve Danimarka olmuştur. Bugün pek çok ülke radyofarmasötiklerde pazar izni almak için ulusal ruhsatlandırma prosedürü koymuştur. Oysa, yaklaşık 10 yıl öncesine kadar çoğu Avrupa ülkesinde radyofarmasötikleri kapsayan tam bir sistem bulunmaktaydı. Ancak, bu ülkeler, Avrupa Birliği üye ülkeleri olarak radyofarmasötiklerini yasa çıkararak ruhsatlandırmışlardır.*

### **Radyofarmasinin Bugünü:**

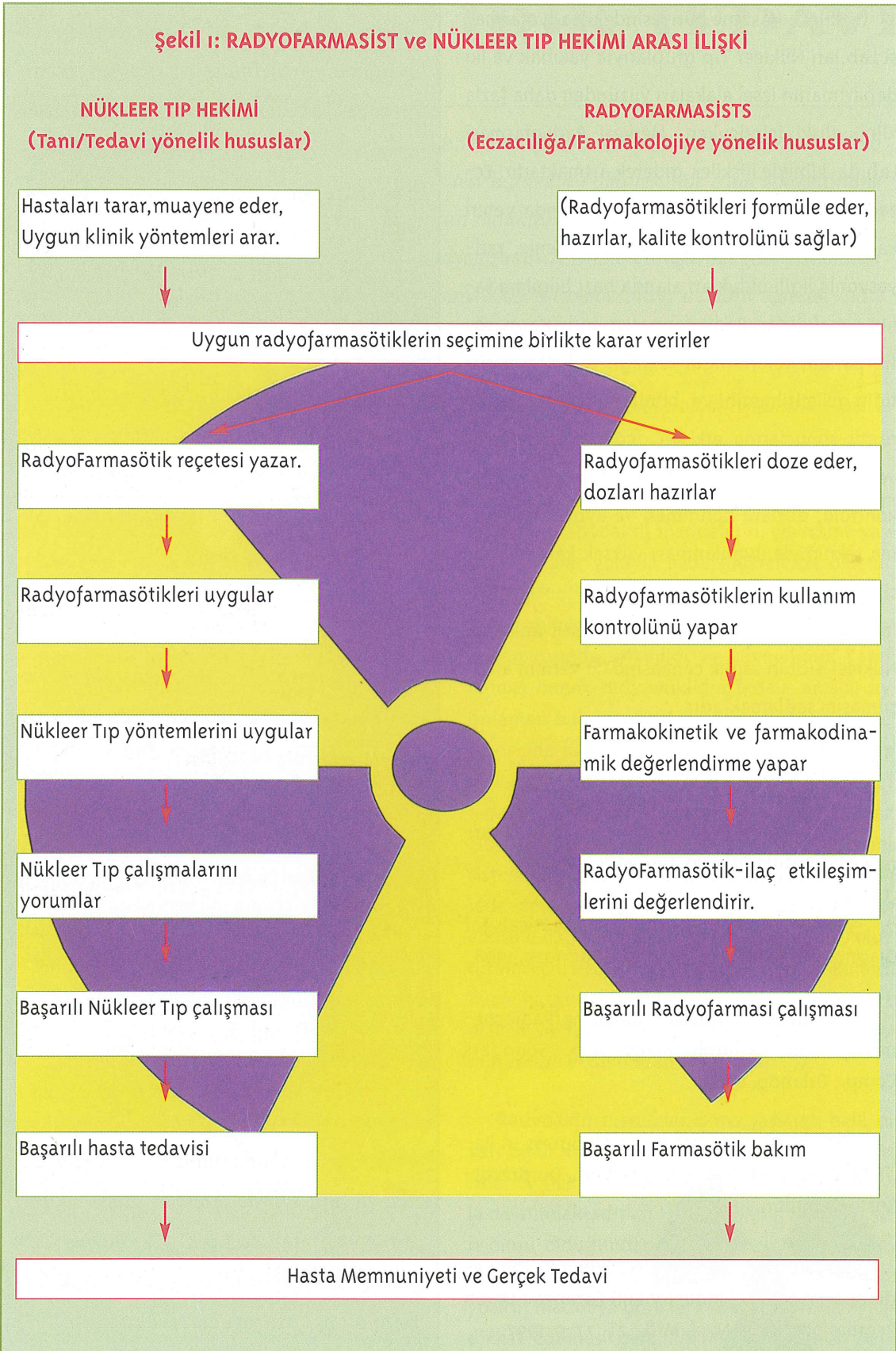
Pazar izni almayla ilgili prosedürler, dinamik bir süreçtir ve sağlık otoritesince dokümantasyonla ilgili istenenler yıllar içinde değişmektedir. Radyofarmasötik üreticileri için hiç bitmeyen ve artan dokümantasyon hastane departmanları içinde yer, ekipman, eğitim ve denetimle ilgili gittikçe artan ve bitmeyen katı kurallara devam edecek görünmektedir. Bu durum maliyetlerin

artmasına, o da radyofarmasötiklerin fiyatlarının artmasına yol açmakta ve ekonomik sıkıntılar yaşayan Nükleer Tıp Departmanlarına sorun getirmektedir. Sağlık otoritesi ve yasa koyucular için yeni zorunluluklar/kurallar getirmek kolaydır; ancak bunun getirisi iyi düşünülerek yapılması gerekir. Halk ve özel sağlık servisleri tarafından alınabilecek fiyatta, emin ve etkin radyofarmasötik sağlamak, temel hedef olmak zorundadır.

### **Radyofarmasinin Geleceği:**

*Bugün Radyofarmasi ve Nükleer Tıp sıklıkla varlığını ayrı ayrı sürdüren ama birbiriyle ilişkili olarak sağlık uygulamalarını sunan bilim dallarıdır. ABD'de Nükleer Tıp genellikle hastanelerde Radyoloji alanının altında bulunmaktadır. Diğer taraftan, Merkezi Radyofarmasi Laboratuvarları tipik olarak çok sayıda medikal merkeze hizmet sunan ayrı bir ticari kuruluş halindedir. Radyofarmasi ve Nükleer Tıp Departmanları arasındaki ilişki ya da klinik orijinli veya bazen her ikisi şeklindedir. Aralarında bazen uygun olması, yoğun bir program olması, Radyofarmasi Lab. ve hastanenin fiziksel anlamda ayrı yerlerde olması ve radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kabul edilmiş yöntemlerin olması nedeniyle çok fazla ilişki mevcuttur*

### Şekil 1: RADYOFARMASİST ve NÜKLEER TIP HEKİMİ ARASI İLİŞKİ



(Şekil: 1). Hastane bünyesindeki Radyofarmasi Lab.ları Nükleer Tıp gruplarıyla yakınlık ve iki departmanın içsel alakaları yüzünden daha fazla klinik ilişki içindeyken, Merkezi Radyofarmasi Lab.da klinikle ilişkiler giderek artmaktadır. Eczacı, Nükleer Tıp ve Radyasyon alanında yeteri kadar eğitim almamış biridir. Bu nedenle, radyasyonla ilgili oldukları alanda bazı bilgilere sahip olmalıdırlar. Radyofarmasist, radyofarmasötik parametrelerle ilgili tekniği, radyofarmasötüğün geliştirilmesini ve bunların diagnostik görüntü sonuçlarına etkisini değerlendirmektedir ve uygun radyofarmasötik hazırlanması, kalite kontrolü, dozlara bölünmesi ve uygun bir tarama tekniğiyle uygulanması yüksek kalitede görüntü alınmasını sağlar. Bu nedenle, radyofarmasist sorumlu olduğu alanda pozitif anlamda Nükleer Tıbbın sağlık camiasındaki yerinin anlaşılmasını sağlamaktadır.

### **Kaynaklar:**

- Vandergouw H.F: Guidelines to Radiopharmacy, Scientific Pub. Co. Newyork, 1982.
- Modern Trends in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy, IAEA-TEC Doc-1029, 1998.
- Seminars in Nuclear Medicine/Radiochemistry and Radiopharmacy w.b. Saunders Comp., Orlando, 1996.
- Schubiger, P.A., Westera G: Progress in Radiopharmacy, Kluwer Academic Pub., Dordrecht-Boston-London, 1992.
- Fallanis, C.F., Sivewrights, Ogic J.R: The Radiopharmaceutical Industry and European Union Regulations. Eur. J.Nucl. Mrd., 24, 77-9, 1997.

*Sonuç olarak radyofarmasötüğün etkinliğinin artırılması ve uygun hazırlanması için sorumlu olan kişi Radyofarmasist olmalıdır. Kullanılan farmasötik ajan kadar formülasyon, dozaj formu, parçalanması, geçimsizlikler ve etkileşimler de etkili ajanın geliştirilmesinde aynı derecede önemli bir olaydır.*

*Gelecekte Merkezi Radyofarmasi Laboratuvarının yaygınlaştırılması, hastaların özellikle radyoiodotla ilgili doğru dozu alabilmeleri için yönlendirme açısından önemli olacaktır.*

*Böylelikle, Nükleer Tıp hastalarının diğer diagnostik doz alan hastalarla karışması önlenerek yanlış doz alımlarının önüne geçilmiş olacaktır.*

*Ayrıca eğitimleri nedeniyle ve ilaç izleme tekniklerindeki bilgileri nedeniyle radyofarmasistler hasta order'lerinin ve laboratuvar tekniklerinin yazılmasında hekime yardımcı olacak ilaç uzmanlarıdır.*

*Dahası radyofarmasistler, hastalıkların teşhis ve tedavisinde hekim-hasta-eczacı üçgeni içinde üzerine düşen görevi yerine getirerek sağlıklı bir "farmasötik bakım" gerçekleştirebilecek bir sağlık uzmanı olarak karşımıza çıkmaktadır.*