

NÜKLEER TIBBIN TARİHSEL GELİŞİM SÜRECİ

Hikmet BAYHAN¹

Giriş

Nükleer Tıp, 19'uncu yüzyılın sonlarında başlayıp asıl gelişimini 20'inci yüzyılda sürdüren bir tıp dalı olmakla birlikte diğer bilim alanlarındaki keşifler ve ilerlemelerden önemli destek almıştır. Başka bir ifade ile Nükleer Tıp, multidisipliner bir bilim alanıdır ve tarihsel gelişim sürecinde fizik ve kimya gibi temel bilimlerin etkisi de açıkça görülmektedir. Tarihsel süreç içerisinde birçok Nobel Ödülü barındıran gelişmeler bundan sonra da multidisipliner bir yapıda sürecek görünümündedir.

Radyoaktifliğin Bulunması

Radyoaktivite, Wilhelm Konrad Roentgen'in 1895 Kasım'ında iyonize radyasyonu açıklamasından bir yıl sonra 1896'ta bulundu. X-Işınını bulan Roentgen, çalışmaları sırasında baryum platino-siyanid kristallerinde floresan ışıma gözlemiş ve bu ışımanın tümüyle siyah bir kılıf ile örtülü elektrik boşaltım tüpünden uzakta bile izlendiğini saptamıştı.

Fransız fizikçi Becquerel'in (Şekil 1), 1896'da fosfor ve floresan ışıma çalışmaları yaptığı Musée d'Histoire Naturelle'de kürsüsü bulunuyordu. Büyükbaba Antoine Cesar Becquerel, baba Alexandre Edmond Becquerel ve daha sonra oğul Jean Becquerel'in hepsi seçkin fizikçilerdi. Becquerel,

1889 yılından beri üyesi olduğu *Academy of Science* (Paris Bilimler Akademisi)'in 20 Ocak 1896'daki toplantısında Roentgen'in sonuçlarını öğrendi. Becquerel'e göre X-Işınının oluşumu Crookes tüpünün cam duvarındaki yoğun floresan oluşumuyla ilişkiliydi ve ayrıca floresans ve fosforesans birbirine bağlı olaylardı. Becquerel, oldukça parlak floresan özellikleri olan uranil tuzları güneş ışığına tuttuktan sonra fotoğraf plağı üzerine koyarsa, bunların gözle görülemeyecek derecede zayıf bir fosforesans göstereceğini düşünüyordu. Birçok başarılı deneme yaptı ve bulgularını 24 Şubat 1896'da Akademi toplantısında sundu (1).

Fakat Paris'te 1896 Şubat ayının güneşsiz günleri sürmekteydi ve bir süre bu deneyleri yapamadı. Tuzları karanlık bir çekmecede fotoğraf plağının üzerine yerleştirdi. 1 Mart 1896 Pazar günü bu filmi banyo ettiğinde filmin sürpriz bir şekilde pozitif olduğunu gördü (Şekil 2). Filmdeki karar mayı, daha önce güneş altında kalan tuzlardaki geç fosforesansa bağladı. Ancak işin peşini bırakmayıp deneylerini sürdürdü ve kristallerden yayılan radyasyonun sadece filmin içinde olduğu kalın siyah kağıtlardan değil, alüminyum ve bakırdan da geçtiğini saptadı. Becquerel bu buluşunu bir akşam sonra 2 Mart 1896'daki *Academy of Science* toplantısında sundu ve bildirisi 10 gün içinde *Comptes Rendus* isimli dergide yayınlandı. Böy-

¹ Prof. Dr., MNT Sağlık Hizmetleri, bayhanhikmet@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6376-9947

sonra 29.03.1954 tarihinde bu klinikte Türkiye’de ilk kez iyot-131 tedavisi uygulanmıştır.

18 Ekim 1962 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyobioloji Enstitüsü açılmış ve 1963 Haziran ayında Fakültenin Profesörler Kurulu Kararı ile Prof. Dr. Fevzi Renda Radyobioloji Enstitüsünün Müdürlüğüne getirilmiştir. Enstitüde uptake testleri, nükleer hematoloji testleri, Shilling testleri gibi testler yapılmaya başlanmıştır.

Türkiye’de ilk çizgisel tarayıcı (rectilinear scanner) (Nuclear Chicago 1700-B) 24.02.1964 tarihinde ve ilk gama kamera da 1967 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyobioloji Enstitüsüne gelmiştir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesindeki ilk Nükleer Tıp uygulamaları 1964 yılında, Münih Üniversitesi Nükleer Tıp Departmanındaki çalışmaları sonrasında yurda dönen Dahiliye Kliniği öğretim üyelerinden ve o yıllarda doçent olan Prof. Dr. Nail Tartaroğlu tarafından 1. Dahiliye Kliniğinde başlatılmıştır. Kendisine yine o yıllarda uzman olan Prof. Dr. Taylan Kabalak yardımcı olmuştur.

1967 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin kurulması sonucunda İstanbul Tıp Fakültesinden ayrılan Prof. Dr. Suphi Artunkal birlikte çalıştığı bazı öğretim üyeleri de Cerrahpaşa Tıp Fakültesine geçmiştir ve Mayıs 1969’da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Profesörler Kurulunda alınan karar ile Nükleer Tıp Enstitüsü kurulmuştur.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisinde Nükleer Tıp uygulamaları 1972 yılında başlamıştır.

Ülkemizde Kamu Hastanelerindeki ilk Nükleer Tıp hizmetleri ise zamanında Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) olarak isimlendirilen kurumun hastanelerinden olan Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde (günümüzde Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi) 01.10.1973 tarihinde başlamıştır.

18.04.1973 Çarşamba tarih ve 14511 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “Tababet Uzmanlık Tüzüğü’nde” Nükleer Tıp, tıpta ana uzmanlık dalı ola-

rak kabul edilmiştir. Türkiye Nükleer Tıp Derneği de 9 Mayıs 1975 tarihinde kurularak tüzel kişilik kazanmıştır.

1970’li yıllarda İstanbul’da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İzmir’de Ege Tıp Fakültesi ve Ankara’da Ankara Tıp, Hacettepe Tıp ve GATA, Nükleer Tıp uygulamalarının yapıldığı fakülteler olarak bilinmektedir. Doğal olarak bu fakültelerdeki Nükleer Tıp Merkezlerimiz çok sayıda tıp doktoru, fizikçi ve radyofarmasi uzmanı yetiştirerek Nükleer Tıp’ın Türkiye’de yaygınlaşmasına çok önemli katkılarda bulunmuşlardır.

Ülkemizde, Nükleer Tıbbın günümüzdeki durumu övünülecek düzeydedir. Gerek Üniversite Hastanelerinde gerekse Sağlık Bakanlığı Hastanelerinde son derece yaygın, bütün Nükleer Tıp uygulamalarını gerçekleştirebilen, radyofarmasötik gereksinimini çoğunlukla yurtiçinden sağlayan rekabetçi bir endüstrisi olan, Avrupa’nın bir çok ülkesinden daha ileride, yetişmiş nitelikli insan gücü ile Avrupa ve Amerika Nükleer Tıp topluluklarında saygın bir konumda bulunmaktadır (85).

Kaynaklar

1. Becquerel H. Sur les radiations emises par phosphorescence. *Comp Rend Acad Sci.* 1896;122:420-1.
2. Becquerel H. Sur la Radiation Invisible émise par les corps phosphorescent. *C R Acad Sci.* 1896;122:501-503
3. Graham Stephen, Kereiakes James G, Harris Craig, Cohen Marvin B. Nuclear Medicine From Becquerel to the Present. *RadioGraphics.* 1989; Volume 9, Number 6 November.
4. İlhami Buğdaycı. Yüzyıllık Yolculuk Radyoaktivite. *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi.* 1996;340(3):18-24.
5. Carlson Sten. A Glance At The History Of Nuclear Medicine. *Acta Oncologica.* 1995;34:8,1095-1102.
6. Shampo Marc A, Kyle Robert A, and Steensma David P. Hans Geiger—German Physicist and the Geiger Counter. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(12): e54.
7. Myers William G. Georg Charles de Hevesy: The Father of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol.* 1996;24:291-294
8. Curie I, Joliot F. Emission de protons de grande vitesse par les substances hydrogenees sous l’influence des rayons y tres penetrants. *Compt Rend Acad Sc Paris.* 1932;194:273.
9. Guillaumont R and Trubert D. On the Discovery of Artificial Radioactivity. *Radiochimica Acta.* 1995;70/71:39-49.
10. Fermi E. Radioactivity induced by neutron bombardment. *Nature.* 1934;133:757.

11. Lawrence EO, Livingstone MS. The production of high speed light ions without the use of high voltages. *Phys Rev.* 1932;40:19-30.
12. McCready V. Ralph. Milestones in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med.* 2000;27 (Suppl): S49-S79.
13. Blumgart HL, Otto CY. Studies on the velocity of blood flow. *J Clin Invest.* 1926;4:1-13.
14. Clarke JC, Matthews CME, Sylvester DJ, Vonberg DD. Using cyclotron produced isotopes at Hammersmith Hospital. *Nucleonics.* 1967;25b:54.
15. Elliott AT, Elliott FM, Shields RA. UK Nuclear Medicine Survey, 1992-1993. *Nuclear Medicine Communications.* 1996;17:3-7.
16. Steidley K David, Eastman Ralph M, Stabile Richard J. Observations of Visual Sensations Produced by Cerenkov Radiation from High-Energy Electrons. *Int. J Radiation Oncology Biol Phys.* 1989;17:685-690.
17. Paul W. Frame. A History of Radiation Detection Instrumentation. *Health Phys.* 2005;88(6):613-637.
18. Larson CC and Salinger H. Photo-Cell Multiplier Tubes. *Review of Scientific Instruments.* 1940;11:226-229.
19. Hofstadter R. Alkali halide scintillation counters. *Phys Rev.* 1948;74:100-101.
20. Hofstadter R and McIntyre JA. Measurement of Gamma-Ray Energies with Single Crystals of NaI(Tl). *Phys Rev.* 1950;80:631-637.
21. Moore GE. The Use of Radioactive Diiodofluorescein in the Diagnosis and Localization of Brain Tumors. *Science.* 1948;107:569-571 (May).
22. Ross Joseph F. Nuclear Medicine Pioneer Citation, Benedict Cassen, Ph.D. *J Nucl Med.* 1978;19(6):662-663.
23. Bland William H. Ben Cassen and the Development of the Rectilinear Scanner. *Seminars in Nuclear Medicine.* 1996;26(3):165-170.
24. Powell Malcolm R. HO Anger and His Work at the Donner Laboratory. *Seminars in Nuclear Medicine.* 1979;9(3):164-168.
25. Tapscott Eleanore. First Scintillation Camera Is Foundation for Modern Imaging Systems. *J Nucl Med.* 1998;39:15N-27N.
26. Muehllehner G. Radioisotope imaging in three dimensions. *J Nucl Med.* 1968;9:337.
27. Muehllehner G. Rotating collimator tomography. *J Nucl Med.* 1970;11:347.
28. Muehllehner G. A tomographic scintillation camera. *Phys Med Biol.* 1971;16:87-96.
29. Vogel Robert A, Kirch Dennis, LeFree Michael, and Steele Peter. A New Method of Multiplanar Emission Tomography Using a Seven Pinhole Collimator and an Anger Scintillation Camera. *J Nucl Med.* 1978;19:648-654.
30. Jaszczak Ronald Jack. The early years of single photon emission computed tomography (SPECT): an anthology of selected reminiscences. *Phys Med Biol.* 2006;51:R99-R115.
31. Lang TF, Hasegawa BH, Liew SC, et al. Description of a prototype emission-transmission computed tomography imaging system. *J Nucl Med.* 1992;33:1881-1887.
32. Fermi E. Radioactivity induced by neutron bombardment. *Nature.* 1934;133:757.
33. Chiewitz O & Hevesy G. Radioactive Indicators in the Study of Phosphorus Metabolism in Rat. *Nature* 136:754-755, 1935'den itibaren basım. *Journal of Nuclear Medicine.* 1975;16:1106-1107.
34. Winter Chester C, Nordyke Robert A, and Tubis Manuel. Clinical Experience with a new Test Agent for the Radioisotope Renogram: Sodium Orthoiodohippurate I-131 (Hippuran I-131). *The Journal of Urology.* 1961;85(1):92-94.
35. McAfee John G and Wagner Henry N Jr. Visualization of Renal Parenchyma by Scintiscanning with Hg203 Neohydrin. *Radiology.* 1960;75:820-821.
36. Taplin CV, Poe ND, Greenberg A. Lung Scanning Following Radioaerosol Inhalation *Journal of Nuclear Medicine.* 1966;7:77-87.
37. Taplin George V. The History of Lung Imaging with Radioisotopes. *Seminars in Nuclear Medicine.* 1979;9(3):178-185.
38. Segre E, Seaborg GT. Nuclear isomerism in element 43. *Phys Rev.* 1938;54:772.
39. Richards Powell, Tucker Walter D, and Srivastava Suresh C. Technetium-99m: An Historical Perspective. *Int J Appl Radiat Isot.* 1982; Vol. 33, pp. 793-799.
40. Subramanian G, McAfee JG, Bell EG, et al. 99mTc-labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent. *Radiology.* 1972;102:701-704.
41. Staum Muni M. Landmarks and Landmines in the Early History of Radiopharmaceutical. *J Nucl Med Tech.* 1992;20(4):209-213.
42. Eckelman WC, Richards P. Instant 99mTc-DTPA. *J Nucl Med.* 1970;11:761.
43. Green Malcolm LH, Cummins Christopher C, and Kronauge James F. Professor Alan Davison. *Biogr Mem Fell R Soc.* 2017;63:197-213.
44. Mirsky IA. The etiology of diabetes mellitus in man. *Recent Progr Horm Res.* 1952;7:437.
45. Berson Solomon A, et al. "Insulin-I 131 metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects." *The Journal of clinical investigation.* 1956;35(2):170-190.
46. Berson Solomon A, and Rosalyn S Yalow. "Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody." *The Journal of Clinical Investigation.* 1959;38(11):1996-2016.
47. RS Yalow, SA Berson. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature.* 1959;21;184 (Suppl 21):1648-9.
48. Hahn L, Hevesy GA. A method of blood volume determination. *Acta Physiol Scand.* 1940;1:3-5.
49. Hahn PF, Bale WF, Hettig RA, et al. Radioactive Iron and Its Excretion in Urine, Bile, and Feces. *J Exp Med.* 1939;31;70(5):443-51.
50. Elliott Alex T. and Hilditch Thomas E. Non-Imaging Radionuclide Investigations. In: *Practical Nuclear Medicine*, pp.49-64. Eds. Sharp Peter F, Gemmell Howard G, Murray Alison D. Springer-Verlag, London, 2005.
51. Kim E. Edmund. In Vitro Nuclear Medicine Tests, In: *Handbook of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* Downloaded from www.worldscientific.com Chapter 18, pp. 395-400, 2012.
52. Bell GD, Weil J, Harrison G, et al. ¹⁴C-Urea breath analysis, a non-invasive test for campylobacter pylori in the stomach. *The Lancet.* 1987; Vol. 329, Issue 8546:1367-1368.

53. Low-Beer B. Surface measurements of radioactive phosphorus in breast tumors as a possible diagnostic method. *Science*. 1946;104:399.
54. Halkar Raghuvver K, and Aarsvold John N. Intraoperative Probes. *J Nucl Med Technol*. 1999;27:188–193.
55. Sweet William H. The Uses of Nuclear Disintegration in the Diagnosis and Treatment of Brain Tumor. *N Engl J Med*. 1951;245:875–878.
56. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, et al. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med*. 1975;16:210–224.
57. Townsend David W. Combined PET/CT: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008 August; 29(4):232–235.
58. Bayhan H. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Tarihçesi. *Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2015;6:130–45.
59. Historical Timeline. <https://www.snmmi.org/AboutSNMMI/Content.aspx?ItemNumber=4175>
60. Rowland R.E. Radium in Humans. *Argonne National Laboratory*. 1994.
61. Erf LA, Lawrence John H. Clinical Studies with the aid of Radioactive Phosphorus. I. the Absorption and Distribution of Radio-phosphorus in the Blood and Its Excretion by Normal Individuals and Patients with Leukemia. *J Clin Invest*. 1941; Sep;20(5):567–575.
62. Hamilton JG. The rates of absorption of radio-sodium in normal human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1937;23(9):521–7.
63. Hertz S, Roberts A, Evans RD. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. *Exp Biol Med*. 1938;38(4):510–3.
64. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology: VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *JAMA*. 1946;131(2):81–6.
65. Fahey Frederic H, Grant Frederick D, and Thrall James H. Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. *EJNMMI Physics*. 2017;4:15.
66. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. “Radioactive Iodine Therapy – Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid”. *JAMA. AMA*. 1946;132(14):838–847.
67. Pecher Charles. “Biological Investigations with Radioactive Calcium and Strontium”. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1941;46(1):86–91
68. Dickinson Christine Z, and Hendrix Nancy S. Strontium-89 Therapy in Painful Bony Metastases. *J Nucl Med Technol*. 1993;21:133–137.
69. Fellingner K, Schmid J. Local therapy of rheumatic diseases. *Wiener Zeitschrift für innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. 1952; Vol.33(9), p.351–363.
70. Ansell BM, Cook A, Mallard JR, Bywaters EGL. Evaluation of intraarticular colloidal gold Au-198 in the treatment of persistent knee effusions. *Ann Rheum Dis*. 1963;22:435–439
71. Moore G.E. Fluorescein as an Agent in the Differentiation of Normal and Malignant Tissues. *Science*. 1947;8;106(2745):130–1.
72. Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. *Ann Surg*. 1949;30:643–651.
73. Press OW. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphomas: a historical perspective. *Semin Oncol*. 2003;(suppl):10–21.
74. Wieland DM, Wu J, Brown LE, et al. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980;21:349–53.
75. Sisson James C, Shapiro Brahm, et.al. Radiopharmaceutical Treatment of Malignant Pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 1984;24:197–206.
76. Spyridonidis Trifon, Spyridonidis John, Papathanasiou Nikolaos and Katsanos Konstantinos. History and development of radioembolization: an old idea with modern applications. *Nuclear Medicine Communications*. 2019;40:684–692.
77. Funkhouser J. Reinventing Pharma: The Theranostic Revolution. *Curr Drug Discovery*. 2002;2:17–9.
78. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe³]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:716–31.
79. De Jong M, Bakker WH, Krenning EP, et al. Yttrium-90 and inPRRT for patients with GEP-NET 155 dium-111 labelling, receptor binding and biodistribution of [DO-TA0,d-Phe¹,Tyr³]octreotide, a promising somatostatin analogue for radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:368–371.
80. Kwekkeboom Dik J, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr³]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:2124–2130.
81. Eder Matthias, et al. ⁶⁸Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. *Bioconjugate Chem*. 2012;23:688–697.
82. Kulkarni H, Weineisen M, Mueller D, et al. First clinical results with Lu-177 PSMA-TUM1 for the treatment of castrate-resistant metastatic prostate cancer [abstract]. *J Nucl Med*. 2014;55(suppl 1):10.
83. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. [(1)(7)(7)Lu]Lu-tetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:987–88.
84. 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.
85. Bayhan H. *Türkiye Nükleer Tıp Tarihi*. Monrol&MNT yayınları, Mart, 2022.