

# NÜKLEER TIPTA İLERİ KLİNİK YAKLAŞIMLAR VE GÜNCEL PERSPEKTİFLER

Editör  
**ERTAN ŞAHİN**



**BİDGE Yayınları**

**NÜKLEER TIPTA İLERİ KLİNİK YAKLAŞIMLAR VE GÜNCEL  
PERSPEKTİFLER**

**Editör: PROF. DR. ERTAN ŞAHİN**

**ISBN: 978-625-372-843-4**

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 15.11.2025

**BİDGE Yayınları**

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

[www.bidgeyayinlari.com.tr](http://www.bidgeyayinlari.com.tr) - [bidgeyayinlari@gmail.com](mailto:bidgeyayinlari@gmail.com)

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /  
Ankara



## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PROSTAT KANSERLERİNDEKİ KEMİK AĞRISI<br>YÖNETİMİNDE EDTMP TABANLI RADYOİZOTOP<br>TEDAVİLERİN ROLÜ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE KLİNİK<br>BULGULAR..... | 4  |
| EBUZER KALENDER.....                                                                                                                             | 4  |
| MEME KANSERİNDE FAP HEDEFLİ PET/BT<br>GÖRÜNTÜLEME: GÜNCEL UYGULAMALAR VE KLİNİK<br>PERSPEKTİFLER.....                                            | 22 |
| EDANUR EKİNCİ .....                                                                                                                              | 22 |
| ÖMER YILDIRIM.....                                                                                                                               | 22 |
| KARDİYAK TRANSTİRETİN AMİLOİDOZUN TANISINDA<br>RADYONÜKLİD GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ.....                                                              | 44 |
| BUKET EREN.....                                                                                                                                  | 44 |
| PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSONİZM<br>SPEKTRUMUNDA <sup>123</sup> I-İOFLUPAN (DAT SPECT)<br>GÖRÜNTÜLEME .....                                   | 70 |
| ENES YERDEŞ .....                                                                                                                                | 70 |
| PRİMER HİPERPARATİROİDİZMDE PREOPERATİF<br>GÖRÜNTÜLEME YAKLAŞIMLARI: <sup>18</sup> F-FLOROKOLİN<br>PET/BT'NİN TANISAL ROLÜ .....                 | 89 |
| VUSLAT MUMCU ÇİMEN.....                                                                                                                          | 89 |
| UFUK ÇİMEN.....                                                                                                                                  | 89 |

# **PROSTAT KANSERLERİNDEKİ KEMİK AĞRISI YÖNETİMİNDE EDTMP TABANLI RADYOİZOTOP TEDAVİLERİN ROLÜ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE KLİNİK BULGULAR**

**EBUZER KALENDER<sup>1</sup>**

## **Giriş**

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir ve ileri evre hastalıkta en önemli morbidite nedenlerinden biri iskelet sistemi metastazlarıdır (Siegel, Giaquinto & Jemal, 2024). Tanı anında hastaların yaklaşık %10'unda kemik metastazı mevcutken prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybeden hastaların neredeyse tamamında iskelet sistemi tutulumu görülmektedir (Landis et al., 1999). Hastalığın seyri boyunca vakaların yaklaşık %70–90'ında kemik metastazları gelişmekte olup, bu metastazlar çoğunlukla osteoblastik karakterdedir (Bubendorf et al., 2000). Prostat kanserinde kemik metastazlarının %80–90'ı aksiyel iskelette (özellikle vertebra ve pelvis), %10–20'si ise apendiküler iskelette yerleşim göstermektedir.

---

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, 0000-0001-8472-3174

Kemik metastazları; şiddetli ağrı, patolojik kırıklar, omurilik basısı ve hiperkalsemi gibi komplikasyonlara yol açarak yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmaktadır (Coleman, 2006). Özellikle refrakter kemik ağrısı, hem hastaların fonksiyonel kapasitesini hem de günlük yaşam aktivitelerini ciddi biçimde kısıtlamaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri arasında analjezikler, lokal radyoterapi, cerrahi girişimler, kemoterapi, hormonal tedavi ve radyoizotop tedavileri yer almaktadır (Parker et al., 2020). Bu yaklaşımların bir kısmı yalnızca geçici semptomatik düzelme sağlarken, bir kısmı ise hematolojik veya sistemik toksisiteler nedeniyle sınırlı kalmaktadır.

Bu bağlamda, kemik metastazlarının palyatif tedavisinde radyoizotoplarla işaretli bifosfonatlar, özellikle de ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid (EDTMP) bileşiği, son yıllarda önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. EDTMP'nin fosfonat grupları kemik matriksine yüksek afinite göstermekte ve osteoblastik aktivitenin arttığı metastatik odaklarda seçici tutulum sağlamaktadır. <sup>153</sup>Sm-EDTMP ve <sup>177</sup>Lu-EDTMP gibi radyoizotoplarla işaretlendiğinde, metastatik lezyonlara yönelik hedeflenmiş radyoterapi sağlayarak hem ağrı palyasyonu hem de analjezik tüketiminde azalma elde edilmektedir (Nobuki et al., 2023).

Bu derlemede, prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarına bağlı ağrı palyasyonunda EDTMP tabanlı radyoizotopların rolü, farmakolojik özellikleri, klinik etkinliği, güvenlik profili ve güncel kılavuzlardaki yeri literatür verileri ışığında tartışılacaktır.

### **Kemik Metastazlarına Bağlı Ağrının Patofizyolojisi**

Prostat kanserinde kemik metastazlarına bağlı ağrı multifaktöriyel mekanizmalar sonucu gelişir. Metastatik hücreler osteoblastik aktiviteyi uyarak anormal kemik yapımı ve sklerotik lezyonlara yol açar. Bu süreçte ortaya çıkan mikrofraktürler ve

periostal gerilme mekanik ağrının temel nedenlerindendir (Siegel, Giaquinto & Jemal, 2024). Ayrıca tümör ve stromal hücrelerden salınan prostaglandinler, endotelin-1, sitokinler ve nörotrofik faktörler kemik iliği sinir uçlarını duyarlı hale getirerek nöropatik bileşen ekler (Bubendorf et al., 2000). Artmış osteoklast aktivitesi sonucu gelişen asidik mikrosantral çevre, nosiseptörleri uyarak ağrının sürekliliğini pekiştirir (Coleman, 2006). Dolayısıyla kemik metastaz ağrısı hem nosiseptif hem de nöropatik özellikler taşır. Ayrıca kemik metastazlarının anatomik yerleşimi, farklı klinik ağrı sendromları ile ilişkilidir. Kafa tabanı metastazları genellikle kranial sinir paralizileri, nevralji ve baş ağrısı ile seyrederken vertebral metastazlar, epidural yayılıma bağlı nörolojik komplikasyonlarla birlikte ya da tek başına boyun ve sırt ağrısına yol açabilmektedir. Pelvik ve femoral metastazlar ise çoğunlukla bel ve alt ekstremitelerde ağrıya neden olmakta, bu durum sıklıkla mekanik instabiliteye ve hareketle ortaya çıkan ağrıya yol açmaktadır.

### **Ağrı Palyasyonu İçin Mevcut Yaklaşımlar**

Prostat kanserine bağlı kemik metastazlarında ağrı yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu amaçla kullanılan çeşitli tedavi yöntemleri başlıca şöyledir:

Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ): Kemik metastaz ağrısında ilk basamak ilaçlardır. Prostaglandin sentezini inhibe ederek inflamatuvar bileşeni azaltırlar. Orta şiddetli ağrılarda etkilidirler; ancak uzun süreli kullanımlarda gastrointestinal ve renal toksisiteler sınırlandırıcıdır (Parker et al., 2020).

Opioidler: Şiddetli kemik ağrısında yaygın kullanılan analjeziklerdir. Mu-reseptör agonizması ile nosiseptif ağrıyı baskılar. Ancak bağımlılık, tolerans gelişimi, konstipasyon ve sedasyon gibi yan etkiler nedeniyle dikkatli doz titrasyonu gerektirir.

External Beam Radiotherapy (EBRT): Sınırlı sayıda kemik metastaz odaklarında etkili bir palyatif yaklaşımdır. Klinik çalışmalarda, EBRT ile kemik ağrısında %70–75 gibi yüksek yanıt oranları bildirilmiştir (Nobuki et al., 2023). Ancak, yaygın kemik tutulumu olan vakalarda etkinlik azalmakta ve tek başına yeterli kalmayabilmektedir.

Cerrahi girişimler: Patolojik kırık, omurilik basısı veya instabilite durumunda devreye girer. Temel amaç ağrı kontrolünün yanı sıra fonksiyonel kapasitenin korunmasıdır.

Sistemik tedaviler: Androjen deprivasyon tedavisi, kemoterapi ve yeni nesil antiandrojenler tümör yükünü azaltarak dolaylı yoldan ağrı palyasyonuna katkıda bulunur. Ancak genellikle tek başına yeterli değildir (WHO, 2018).

Radyoizotop tedavileri: Kemik metastazlarına özgü hedeflenmiş tedavilerdir.  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{89}\text{Sr}$  ve daha yeni ajanlardan  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ , metastatik odaklarda selektif tutulum göstererek geniş alanlı palyasyon sağlar. Analjezik tüketimini azaltır, yaşam kalitesini iyileştirir ve sistemik düzeyde etkili olduğu için yaygın metastaz varlığında önemli bir avantaj sunar (Chow et al., 2012).

Radyoizotop tedavileri, kemik metastazlarına özgü hedeflenmiş tedavi seçenekleri arasında önemli bir yere sahiptir. Aşağıda prostat kanserinde ağrı palyasyonu amacıyla kullanılan başlıca ajanlar, etki mekanizmaları, özellikleri ve klinik notları özetlenmiştir (Tablo-1).

### **Ağrı Palyasyonunda Kullanılan Başlıca Radyoizotop Tedaviler**

**Stronsiyum-89 ( $^{89}\text{Sr}$ ):** Stronsiyum-89, kalsiyuma benzer özellikleri sayesinde hidroksiapatit kristallerine bağlanarak osteoblastik metastaz bölgelerinde seçici tutulum gösterir. Güçlü  $\beta$ -

emitör olup, etkisi genellikle 2–3 hafta içinde başlar ve 3–6 ay sürebilir. Başlıca yan etkisi doza bağımlı kemik iliği depresyonudur.

**Samaryum-153-EDTMP ( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ):**  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , EDTMP adlı bifosfonat ile kompleks oluşturur.  $\beta$ -ışınımı ile tedavi edici etki sağlarken,  $\gamma$ -ışınımı sayesinde görüntüleme imkânı verir. Yarı ömrü yaklaşık 46 saattir. Ağrıda hızlı palyasyon sağlar ve tekrar uygulanabilirliği ile öne çıkar.

**Reniyum-186-HEDP ( $^{186}\text{Re-HEDP}$ ):**  $^{186}\text{Re-HEDP}$ , hidroksietiliden difosfonat (HEDP) ile kompleks yapar.  $\beta$ -ışınımı ile terapötik etki gösterirken, 137 keV  $\gamma$ -ışınımı sayesinde görüntüleme yapılabilir. Yarı ömrü yaklaşık 90 saattir. Etkinliği  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ 'ye benzer olmakla birlikte daha sınırlı kullanılmıştır.

**Reniyum-188-HEDP ( $^{188}\text{Re-HEDP}$ ):**  $^{188}\text{Re-HEDP}$ , jeneratör kaynaklı elde edilebilmesi nedeniyle maliyet açısından avantajlıdır. Güçlü  $\beta$ -emitör olup yarı ömrü yaklaşık 17 saattir. Tekrarlayan dozlamalarda etkili palyasyon sağlar. En sık yan etkisi hematolojik toksisitedir.

**Lutesyum-177-EDTMP ( $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ ):**  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ , bifosfonat yapısı sayesinde kemik metastazlarına yüksek afinite gösterir. Orta enerjili  $\beta$ -ışınımı ile tedavi edici etki, 208 keV  $\gamma$ -ışınımı ile görüntüleme imkânı sunar. 6.7 günlük yarı ömrü sayesinde uzun süreli palyatif etki potansiyeline sahiptir. Güncel çalışmalarda güvenli ve etkin bulunmuştur.

**Radyum-223 diklorür ( $^{223}\text{Ra}$ ):**  $^{223}\text{Ra}$ , kalsiyuma benzer özellikleri nedeniyle kemik matriksine entegre olur. Alfa parçacıkları yayarak yüksek LET ile güçlü ve lokalize sitotoksik etki oluşturur. Ağrı palyasyonu sağlarken aynı zamanda ağrı kontrolü de sağlar. ALSYMPCA çalışmasında metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında hem ağrı kontrolü hem de ağrı kontrolünde anlamlı iyileşme göstermiştir.

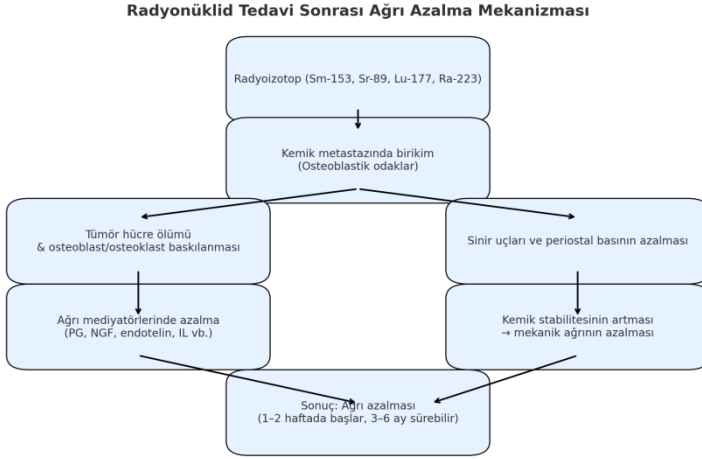
*Tablo-1 Ağrı Palyasyonunda Kullanılan Radyoizotopların Özellikleri*

| Ajan                    | Yarı Ömür | İşinım Tipi      | Öne Çıkan Özellikler                            | Klinik Notlar                                  |
|-------------------------|-----------|------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <sup>89</sup> Sr        | 50.5 gün  | $\beta$          | Kalsiyuma benzer, kemik matriksine bağlanır     | Etkili palyasyon, kemik iliği depresyonu riski |
| <sup>153</sup> Sm-EDTMP | 46 saat   | $\beta + \gamma$ | Bifosfonat kompleksi, görüntüleme yapılabilir   | Hızlı etki, tekrar uygulanabilir               |
| <sup>186</sup> Re-HEDP  | 90 saat   | $\beta + \gamma$ | HEDP kompleksi, görüntüleme imkanı              | Etkinlik Sm-153'e benzer, daha az kullanılıyor |
| <sup>188</sup> Re-HEDP  | 17 saat   | $\beta + \gamma$ | Jeneratör kaynaklı, düşük maliyet               | Tekrarlayan dozlamalarda etkili                |
| <sup>177</sup> Lu-EDTMP | 6.7 gün   | $\beta + \gamma$ | Uzun yarı ömür, bifosfonat yapısı               | Güncel çalışmalar güvenli ve etkin             |
| <sup>223</sup> Ra       | 11.4 gün  | $\alpha$         | Yüksek doğrusal enerji transferi, lokalize etki | Ağrı palyasyonu + sağkalım avantajı (ALSYMPCA) |

### **Radyonüklid Tedavi Sonrası Ağrı Azalma Mekanizması**

Radyonüklid tedavi sonrası ağrı azalması, çeşitli biyolojik ve nörofizyolojik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Paes & Serafini, 2010; Campa & Payne, 1992; Silberstein, 1996). Tümör hücre ölümüne bağlı olarak osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin baskılanması, sinir uçları ve periostal basının azalmasıyla mekanik irritasyonun ortadan kalkması, prostaglandinler, endotelinler, nerve growth factor (NGF) ve sitokinler gibi ağrı mediyatörlerinin düşmesi ağrıyı azaltan başlıca faktörlerdir. Ağrı azalması genellikle tedaviden sonraki 1–2 hafta içinde başlamakta ve 3–6 aya kadar sürebilmektedir. Bazı hastalarda kısa süreli 'flare fenomeni' görülebilir. Radyonüklid tedavi sonrası ağrı azalmasının mekanizmaları aşağıdaki şemada özetlenmiştir (Şema-1).

## Şema-1 Radyonüklid Tedavi Sonrası Ağrı Azalma Mekanizması



### EDTMP'nin Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri

EDTMP, yüksek kemik affinitesi olan bir bifosfonat türevidir. Molekül yapısında bulunan çoklu fosfonat grupları sayesinde hidroksiapatite bağlanma kapasitesi yüksektir. Bu özellik, osteoblastik aktivitenin belirgin olduğu metastatik odaklarda seçici birikim sağlar. EDTMP, radyoizotoplarla ( $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) şelat kompleksi oluşturularak klinikte kullanılmaktadır (Paes & Serafini, 2010).  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, beta emisyonu yapan ve aynı zamanda gamma fotonları sayesinde görüntüleme olanağı sağlayan bir radyofarmasötiktir. Yaklaşık 46 saatlik yarı ömrü, klinik kullanımda hem etkinlik hem de güvenlik açısından avantaj sunmaktadır (Collins et al., 1993).

$^{177}\text{Lu}$ -EDTMP, son yıllarda öne çıkan bir diğer ajandır. Bifosfonat yapısı sayesinde kemik matriksinde yüksek afinite gösterir. Orta enerjili  $\beta$  parçacıkları ile metastatik odaklarda etkili palyasyon sağlarken, 208 keV  $\gamma$  emisyonu ile eş zamanlı görüntüleme olanağı da sunar. Yaklaşık 6,7 günlük yarı ömrü uzun süreli doz teslimine imkân tanıyarak kalıcı palyatif etki potansiyeli

sağlar. Çeşitli klinik çalışmalarda ağrı skorlarında anlamlı azalma ve analjezik ihtiyacında belirgin düşüş sağladığı, hematolojik toksisitesinin ise genellikle yönetilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir (Agarwal et al., 2015; Yuan et al., 2013). Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde, <sup>177</sup>Lu-EDTMP'nin ağrı palyasyonunda ortalama %80'in üzerinde yanıt oranı sunduğu ve ciddi yan etkilerinin nadir olduğu belirtilmiştir (Askari et al., 2021). Ayrıca dosimetri çalışmalarında, sağlam dokulara düşük doz dağılımı ile güvenli bir profil sergilediği gösterilmiştir (Bagheri, 2023). Bu özellikleri nedeniyle <sup>177</sup>Lu-EDTMP günümüzde birçok merkezde kullanılmakta olup, farklı kombinasyon stratejileri ve ileri faz klinik araştırmalarla etkinliği daha kapsamlı olarak değerlendirilmektedir (Sharma et al., 2017).

### **Klinik Kullanım ve Endikasyonlar**

EDTMP ile işaretli radyonüklid tedavileri, özellikle yaygın osteoblastik kemik metastazı olan ve opioid tedavisine rağmen ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda endikedir. <sup>153</sup>Sm-EDTMP genellikle 37 MBq/kg dozunda intravenöz uygulanır. Metastatik odaklarda normal kemik dokusuna kıyasla 5 kat daha fazla tutulum gösterir. Uygulamadan sonraki birkaç gün içerisinde metastatik alanlarda seçici tutulum görülür ve ağrı kontrolünde anlamlı düzelme sağlanır. Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %80,6'ında ağrı palyasyonu sağlandığı ve böylelikle opioid ihtiyacında belirgin azalma görüldüğü bildirilmiştir (Campa & Payne, 1992; Etchebehere et al., 2004). Yanıt süresi genellikle 1–2 hafta içinde başlamakta ve 3–6 aya kadar devam edebilmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların %74'ünde ortalama 2,6 ay süren ağrı palyasyonu sağlanmıştır (Collins et al., 1993). <sup>177</sup>Lu-EDTMP, son yıllarda klinik kullanıma giren bir diğer seçenektir. Orta enerjili  $\beta$  emisyonu ile metastatik odaklarda etkinlik sağlarken, 208 keV'lik  $\gamma$  emisyonu sayesinde aynı zamanda görüntüleme yapılmasına da olanak tanır. Dozlamada farklı protokoller bulunmakla birlikte

genellikle 1,85–2,6 GBq sabit doz veya ~29 MBq/kg uygulanır. Klinik çalışmalarda ağrı skorlarında belirgin düşüş, analjezik tüketiminde azalma ve yanıt oranlarının %80’in üzerinde olduğu rapor edilmiştir. Daha uzun yarı ömrü (6,7 gün), kalıcı palyatif etki potansiyeli sunar. Hematolojik toksisiteler çoğunlukla hafif–orta düzeyde olup, uygun hasta seçimiyle güvenli şekilde uygulanabilir.

## Hasta Seçim Kriterleri

EDTMP ile işaretli radyofarmasötik tedavilerinde hasta seçimi için dahil etme ve dışlama kriterleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo-2).

**Tablo-2 EDTMP ile işaretli radyofarmasötik tedavilerinde hasta seçimi için dahil etme ve dışlama kriterleri**

| Dahil Etme Kriterleri                                                                    | Dışlama Kriterleri                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Histopatolojik olarak doğrulanmış prostat kanseri tanısı                                 | Serum bilirubin > 1,5 x Normalin Üst Sınırı (NÜS)                          |
| Kemik sintigrafisi ile doğrulanmış osteoblastik kemik metastazlarının varlığı            | Serum kreatinin > 2 x NÜS                                                  |
| Opioid veya non-steroid antiinflatuvar tedaviye rağmen kontrol edilemeyen iskelet ağrısı | Son 4 hafta içinde radyoterapi veya kemoterapi uygulanmış olması           |
| Yeterli hematolojik rezerv (Lökosit > 3500/μL, Trombosit > 100.000/μL, Hb > 10 g/dL)     | Kemik sintigrafisinde superscan ile yaygın metastaz                        |
| Yeterli böbrek fonksiyonu (Serum kreatinin < 2 mg/dL)                                    | Santral sinir sistemi veya epidural metastaz varlığı                       |
| Yeterli karaciğer fonksiyonu (Serum bilirubin < 1,5 kat NÜS)                             | Hayati tehlike oluşturan ciddi komorbid hastalıklar                        |
| Performans durumu: Karnofsky ≥ 60 veya ECOG 0–2                                          | Kanama bozukluğu öyküsü                                                    |
| Beklenen yaşam süresinin en az 3 ay olması                                               | Çalışma sonuçlarını veya tedaviyi engelleyebilecek ek hastalıklar          |
|                                                                                          | Kemik ağrısı için nöral blok tedavisi almakta olan hastalar                |
|                                                                                          | Gebelik veya emzirme dönemi                                                |
|                                                                                          | Acil müdahale gerektiren patolojik kırık riski                             |
|                                                                                          | Kemik iliğinin %30’undan fazlasına uygulanmış eksternal radyoterapi öyküsü |

Sonuç olarak, EDTMP ile işaretli ajanlar klinik pratikte güvenli, etkin ve tekrarlanabilir palyatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Hastaların klinik durumu, laboratuvar parametreleri ve daha önce aldığı tedaviler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş bir yaklaşım ile uygulanmalıdır.

### **Klinik Çalışma Bulguları**

Serafini ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, <sup>153</sup>Sm-EDTMP tedavisi alan prostat kanserli hastaların %60'ından fazlasında ağrı skorlarında anlamlı düzelme gözlenmiştir (Serafini et al., 1998). Bir meta-analizde, <sup>153</sup>Sm-EDTMP ile yapılan çeşitli kanserlerin ağrı palyasyonunda 37 MBq/kg'lık bir doz, 18,5 MBq/kg'lık bir dozdan daha iyi bir terapötik sonuç vermiştir, tek bir tedaviden sonra ağrı palyasyon oranları yaklaşık %80'i bulmuştur; toksisite genellikle hafif ve geçicidir, hematolojik değerlerin tam olarak düzelmesi halinde tekrar tedavilerin etkili ve güvenli olduğu görülmüştür (Maini et al., 2004).

Son yıllarda, <sup>177</sup>Lu-EDTMP ile yapılan klinik çalışmalar da umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Agarwal ve ark. tarafından yürütülen prospektif faz II çalışmada, prostat ve meme kanserli toplam 44 hastada düşük ve yüksek doz protokoller uygulanmış, hastaların %86'sında klinik yanıt elde edilmiş ve yan etkilerin çoğu hafif-orta düzeyde hematolojik toksisiteyle sınırlı kalmıştır (Agarwal et al., 2015). Yuan ve ark., hormon refrakter prostat kanserli hastalarda <sup>177</sup>Lu-EDTMP'nin ağrı skorlarını anlamlı şekilde düşürdüğünü ve analjezik ihtiyacını azalttığını göstermiştir (Yuan et al., 2013).

Askari ve ark. tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta-analizde, <sup>177</sup>Lu-EDTMP tedavisinin ortalama %84 oranında ağrı palyasyonu sağladığı, ciddi yan etkilerin ise nadir görüldüğü rapor edilmiştir (Askari et al., 2021). Ayrıca Sharma ve ark., <sup>153</sup>Sm-

EDTMP ile  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP'yi karşılaştırmış ve her iki ajanın benzer analjezik etki sağladığını, ancak  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP'nin daha uzun yarı ömrü sayesinde daha kalıcı palyasyon potansiyeli sunduğunu belirtmiştir (Sharma et al., 2017).

Genel olarak, literatür bulguları hem  $^{153}\text{Sm}$  hem de  $^{177}\text{Lu}$  ile işaretli EDTMP tedavilerinin, prostat kanserine bağlı kemik metastazlarında etkili ve güvenli ağrı palyasyonu sağladığını göstermektedir.

### **Güvenlik ve Yan Etkiler**

EDTMP ile işaretli radyofarmasötiklerin en önemli yan etkisi hematolojik toksisitedir. Özellikle lökopeni ve trombositopeni tedaviden sonraki 3–6 hafta içinde ortaya çıkabilir (Serafini et al., 1998; Beiki et al., 2013). Bu nedenle tedavi öncesinde yeterli kemik iliği rezervi olan hastalar seçilmelidir. Ayrıca böbrek yoluyla atıldığından renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Genellikle hafif-orta derecede miyelosupresyon görülmekte olup, ciddi komplikasyon oranı düşüktür. Geçici ağrı alevlenmesi (%10–20) olarak bilinen flare fenomeni sık bildirilen diğer yan etkiler arasında olup çoğu zaman geçicidir (Paes & Serafini, 2010; Lewington, 1993).

Kullanım aralıkları ve kürler açısından;  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP ve  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP gibi ajanlar genellikle 8–12 haftada bir uygulanabilir. Tek kür uygulama ile palyatif etki çoğu zaman yeterli olmakla birlikte, ağrının yeniden ortaya çıktığı olgularda birden fazla kür (2–3 uygulamaya kadar) güvenle yapılabilir. Tekrarlayan uygulamalarda en önemli kriter, hematolojik iyileşmenin tamamlanmış olması ve kemik iliği rezervinin korunmuş bulunmasıdır.

## Güncel Rehberlerdeki Yeri

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve ESMO (European Society for Medical Oncology) kılavuzları, yaygın kemik metastazlarına bağlı ağrısı olan ve diğer tedavilerden fayda görmeyen hastalarda radyoizotop tedavilerini önermektedir (NCCN, 2024; Parker et al., 2020). NCCN kılavuzları, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) hastalarında, semptomatik kemik metastazı var ve visseral metastaz yoksa özellikle  $^{223}\text{Ra}$  tedavisini önermektedir. ESMO kılavuzları ise buna ek olarak  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP ve  $^{89}\text{Sr}$  gibi  $\beta$ -yayıcı radyoizotopları da diğer tedavilere yanıt vermeyen yaygın metastatik olgularda palyatif seçenekler arasında belirtmektedir. Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) de, uygun seçilmiş prostat kanserli olgularda EDTMP tabanlı radyoizotop tedavilerini güvenli ve etkili bir seçenek olarak rehberlerinde belirtmiştir (Handkiewicz-Junak et al., 2018).

## Gelecek Perspektifler

Son yıllarda  $^{223}\text{Ra}$ -diklorür gibi alfa yayıcı radyofarmasötiklerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte, EDTMP tabanlı ajanlarla kombinasyon veya ardışık kullanım stratejileri gündeme gelmiştir (Sartor & Sharma, 2018).  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP,  $\beta$ -emisyonu sayesinde kemik metastazlarında etkili palyasyon sağlamakta olup, çeşitli merkezlerde klinik kullanım ve prospektif çalışmalarla desteklenmektedir. Bunun yanı sıra, immünoterapiler ve yeni nesil androjen reseptör yolak inhibitörleri ile kombine kullanımı üzerine araştırmalar devam etmektedir. Ayrıca EDTMP'nin farklı radyoizotoplarla işaretlenmesi (örneğin  $^{166}\text{Ho}$  veya  $^{188}\text{Re}$ ) de hem görüntüleme hem tedavi amaçlı kullanılacak teranostik yaklaşımlar açısından gelecek perspektifleri arasında değerlendirilmektedir.

## **Sonuç**

Prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarına baēlı aērı palyasyonu, yaşam kalitesi aēısından kritik bir öneme sahiptir. EDTMP ile işaretli radyonüklid tedavileri, etkinlik ve güvenlik profilleriyle bu alanda önemli bir palyatif tedavi seçeneēi sunmaktadır. Uygun hasta seçiminde, aērı kontrolünde yüksek yanıt oranları ve opioid kullanımında belirgin azalma elde edilebilmektedir. Gelecekte daha geniş hasta gruplarında yapılacak randomize kontrollü çalışmalar, EDTMP'nin klinik konumunu daha da güçlendirecektir.

## Kaynakça

Siegel, R. L., Giaquinto, A. N., & Jemal, A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(1), 12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>

Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S., & Wingo, P. A. (1999). Cancer statistics, 1999. *CA: a cancer journal for clinicians*, 49(1), 8–1. <https://doi.org/10.3322/canjclin.49.1.8>

Bubendorf, L., Schöpfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N., Gasser, T. C., & Mihatsch, M. J. (2000). Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human pathology*, 31(5), 578–583. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>

Coleman R. E. (2006). Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 12(20 Pt 2), 6243s–6249s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0931>

Parker, C., Castro, E., Fizazi, K., Heidenreich, A., Ost, P., Procopio, G., Tombal, B., Gillessen, S., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org) (2020). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(9), 1119–1134. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>

Imano, N., Saito, T., Hoskin, P., Nakamura, N., Ito, K., Yoroza, A., Nishibuchi, I., Murakami, Y., & Nagata, Y. (2023). Pain Response Rates After Conventional Radiation Therapy for Bone Metastases Assessed Using International Consensus Pain Response Endpoints: A Systematic Review and Meta-Analysis of Initial Radiation Therapy and Reirradiation. *International journal of*

radiation oncology, biology, physics, 116(4), 739–746.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.01.050>

WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. (2018). World Health Organization.

Chow, E., Zeng, L., Salvo, N., Dennis, K., Tsao, M., & Lutz, S. (2012). Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 24(2), 112–124.  
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.11.004>

Paes, F. M., & Serafini, A. N. (2010). Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. *Seminars in nuclear medicine*, 40(2), 89–104.  
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.10.003>

Campa, J. A., 3rd, & Payne, R. (1992). The management of intractable bone pain: a clinician's perspective. *Seminars in nuclear medicine*, 22(1), 3–10. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(05\)80151-5](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(05)80151-5)

Silberstein, E. (1996). Treatment of the pain of bone metastases. In B. D. Collier, I. Fogelman, & L. Rosenthal (Eds.), *Skeletal nuclear medicine* (pp. 468–474). St. Louis: Mosby Year Book.

Collins, C., Eary, J. F., Donaldson, G., Vernon, C., Bush, N. E., Petersdorf, S., Livingston, R. B., Gordon, E. E., Chapman, C. R., & Appelbaum, F. R. (1993). Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 34(11), 1839–1844.

Agarwal, K. K., Singla, S., Arora, G., & Bal, C. (2015). (177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in

patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 42(1), 79–88.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-014-2862-z>

Yuan, J., Liu, C., Liu, X., Wang, Y., Kuai, D., Zhang, G., & Zaknun, J. J. (2013). Efficacy and safety of  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clinical nuclear medicine*, 38(2), 88–92. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318279bf4d>

Askari, E., Harsini, S., Vahidfar, N., Divband, G., & Sadeghi, R. (2021).  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP for Metastatic Bone Pain Palliation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 36(5), 383–390.  
<https://doi.org/10.1089/cbr.2020.4323>

Bagheri, R. (2023).  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP radiation absorbed dose evaluation in man based on biodistribution data in Wistar rats. *Nuclear Engineering and Technology*, 55(1), 254–260.  
<https://doi.org/10.1016/j.net.2022.08.027>

Sharma, S., Singh, B., Koul, A., & Mittal, B. R. (2017). Comparative Therapeutic Efficacy of  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP and  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP for Bone Pain Palliation in Patients with Skeletal Metastases: Patients' Pain Score Analysis and Personalized Dosimetry. *Frontiers in medicine*, 4, 46.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00046>

Etchebehere, E. C., Pereira Neto, C. A., Lima, M. C., Santos, A.deO., Ramos, C. D., Silva, C. M., & Camargo, E. E. (2004). Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 122(5), 208–212. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802004000500006>

Serafini, A. N., Houston, S. J., Resche, I., Quick, D. P., Grund, F. M., Ell, P. J., Bertrand, A., Ahmann, F. R., Orihuela, E., Reid, R. H., Lerski, R. A., Collier, B. D., McKillop, J. H., Purnell, G. L., Pecking, A. P., Thomas, F. D., & Harrison, K. A. (1998). Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(4), 1574–1581. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1574>

Maini, C. L., Bergomi, S., Romano, L., & Sciuto, R. (2004). 153Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 31 Suppl 1, S171–S178. <https://doi.org/10.1007/s00259-004-1540-y>.

Beiki, D., Haddad, P., Fallahi, B., Keyvan, A., Gholamrezanezhad, A., et al. (2013). Effectiveness and complications of 153Sm-EDTMP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, 21(1), 26–32.

Lewington V. J. (1993). Targeted radionuclide therapy for bone metastases. *European journal of nuclear medicine*, 20(1), 66–74. <https://doi.org/10.1007/BF02261248>

National Comprehensive Cancer Network. (2024). Prostate cancer (Version 2.2024). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network. Retrieved from <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>

Parker, C., Castro, E., Fizazi, K., Heidenreich, A., Ost, P., Procopio, G., Tombal, B., Gillessen, S., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org)

(2020). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(9), 1119–1134. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>

Handkiewicz-Junak, D., Poeppel, T. D., Bodei, L., Aktolun, C., Ezziddin, S., Giammarile, F., Delgado-Bolton, R. C., & Gabriel, M. (2018). EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 45(5), 846–859. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3947-x>

Sartor, O., & Sharma, D. (2018). Radium and other alpha emitters in prostate cancer. *Translational andrology and urology*, 7(3), 436–444. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.02.07>

# **MEME KANSERİNDE FAP HEDEFLİ PET/BT GÖRÜNTÜLEME: GÜNCEL UYGULAMALAR VE KLİNİK PERSPEKTİFLER**

**EDANUR EKİNCİ<sup>1</sup>  
ÖMER YILDIRIM<sup>2</sup>**

## **Giriş**

Meme kanseri, kadınlarda en sık rastlanan malignitelerden biridir. Görülme sıklığı giderek artsa da erken tanı ve modern tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler sayesinde mortalite oranlarında azalma gözlenmektedir (Ferlay & ark., 2012). Görüntüleme yöntemleri, meme kanserinin taranması, tanı konulması, evrenmesi, yeniden evrenmesi ve tedavi sürecinin yönlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Mamografi, genel popülasyonda tarama amacıyla tercih edilen temel yöntemdir; ancak düşük özgüllüğü nedeniyle bazı olgularda ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Many & ark., 2023). Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi konvansiyonel yöntemler; evreleme, tedavi yanıtının

---

<sup>1</sup> Dr. Araştırma Görevlisi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, 0000-0003-3850-5816

<sup>2</sup> Dr. Araştırma Görevlisi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, 0009-0004-9932-8723

değerlendirilmesi ve şüpheli durumlarda nüksün tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu yöntemler yalnızca morfolojik ve anatomik değişiklikleri gösterebildiğinden, özellikle tedavi veya cerrahiye bağlı anatomik distorsiyonların bulunduğu olgularda tanısal doğruluk sınırlı kalabilmektedir. Bu nedenle, moleküler ve metabolik düzeyde bilgi sağlayan görüntüleme teknikleri, tedaviye yanıtın ve nüksün değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntemlere kıyasla üstünlük göstermektedir. Onkolojide Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) incelemelerinde F-18 Florodeoksiglukoz ( $^{18}\text{F}$ -FDG) hâlen temel radyofarmasötik olma özelliğini sürdürmektedir. Ancak son yıllarda, görüntüleme etkinliğini artırarak hastaların bireyselleştirilmiş ve hassas tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayan yeni radyofarmasötiklerle ilgili kanıtlar hızla çoğalmaktadır. Bu ajanlar, aynı zamanda tanı ve tedaviyi birleştiren teranostik uygulamalara da kapı aralamaktadır. Bu yeni nesil ajanlardan biri, fibroblast aktivasyon proteini (FAP) inhibitörlerini hedefleyen FAPI radyofarmasötikleridir (Delgado & ark., 2025).

FAP, epitelyal kökenli malignitelerde kanserle ilişkili fibroblastlar üzerinde yüksek oranda eksprese edilen bir transmembran glikoproteindir. Tümör mikroçevresinin yeniden şekillenmesinde rol oynayarak ilaç direnci, immün yanıtın baskılanması, tümör invazyonu ve progresyonuna önemli katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, FAP ekspresyonu eklem dejenerasyonu ve yara iyileşmesi gibi çeşitli fibrotik ve inflamatuvar süreçlerde de artış göstermekte, normal dokularda ise oldukça sınırlı düzeyde bulunmaktadır. FAP hedefinin enzimatik kısmına seçici olarak bağlanıp bu kısmı inhibe edebilen ajanlar FAP inhibitörleri (FAPI) olarak adlandırılmaktadır. FAPI'ler, FAP'a karşı yüksek bağlanma afinitesi göstererek ligand-reseptör kompleksinin içselleştirilmesini artırır ve bu özellikleriyle hem görüntüleme hem de tedavi uygulamaları açısından önemli potansiyel taşırlar. FAP

görüntülemesi çoğunlukla  $^{68}\text{Ga}$  veya  $^{18}\text{F}$  ile işaretlenmiş FAP PET ajanlarına dayanmakla birlikte,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  temelli SPECT ajanlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar da sürmektedir. Kinolin türevi FAPI ajanları hızlı tümör tutulumu göstermekle birlikte, nispeten kısa süre içinde sistemden temizlenir. Bu nedenle, daha uzun yarı ömürlü radyoizotoplarla işaretlenen FAPI türevlerinin farklı tedavi protokollerinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, FAP-2286 gibi siklik peptit yapısındaki yeni FAP bağlayıcı ajanlar da alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Artan sayıda klinik ve preklinik çalışma, FAP'ın yeni bir pan-kanser görüntüleme hedefi olarak önemli potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır. FAPI görüntüleme, tümör stromasında kanserle ilişkili fibroblastları ve ekstraselüler fibrozisi tespit edebilir.

FAP hedefli PET ajanlarının, gastrointestinal sistem tümörleri ve peritoneal karsinomatozis gibi çeşitli malignitelerde  $^{18}\text{F}$ -FDG'ye göre daha yüksek tanısal performans sergilediği gösterilmiştir. FAP hedefli görüntüleme, primer evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nükslerin saptanması gibi klinik aşamalarda kullanılabilir (Novruzov & ark., 2025).

## **FAP Biyolojisi ve Tümör Mikroçevresi**

### **FAP'ın Yapısı ve Enzimatik Özellikleri**

FAP, tip II transmembran yapısında bir serin proteaz olup, dipeptidil peptidaz (DPP) ve endopeptidaz aktivitesi gösteren çift fonksiyonlu bir enzimdir. Bu çift yönlü proteolitik aktivite, FAP'ın özellikle prolin içeren peptit bağlarını hedef almasını sağlar ve böylece ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerinin parçalanması ve yeniden düzenlenmesine katkıda bulunur. FAP, homodimerik bir yapıda bulunur ve bu dimerizasyon, enzimatik aktivitesi için gereklidir. Hücre yüzeyinde yer alması, substratlarına doğrudan erişim ve tümör mikroçevresinde doku yeniden şekillenmesini kolaylaştırır (Puré & Blomberg, 2018).

Bu yapısal özellikleri sayesinde FAP, normal dokularda düşük, ancak yaralanma, fibrozis ve malign transformasyon gibi süreçlerde yüksek oranda eksprese edilir. Özellikle epitelyal kökenli tümörlerde, kanserle ilişkili fibroblastlarda (CAF) yüksek düzeyde FAP ekspresyonu gözlenir ve bu durum stromal aktivitenin belirgin bir göstergesi olarak kabul edilir. FAP'ın proteaz aktivitesi, tümör stromasının sertliğini, immün hücre infiltrasyonunu ve tümör invazyon potansiyelini etkileyen temel faktörlerden biridir (Puré & Blomberg, 2018).

### **FAP Ekspresyonunun Fizyoloji ve Patolojide Spektrumu**

FAP, erişkin sağlıklı dokularda neredeyse hiç veya çok düşük düzeyde eksprese edilen bir tip II transmembran serin proteazdır. Bununla birlikte, yara iyileşmesi, fibrotik süreçler (örneğin akciğer veya karaciğer fibrozisi), kronik inflamasyon ve tümör stroması gibi aktif doku yeniden yapılanmasının olduğu durumlarda FAP ekspresyonu belirgin şekilde artmaktadır (Lee & Al-Ogaili, 2025).

Özellikle malign epitelyal tümörlerde, CAF'lar içerisinde FAP eksprese edilen hücrelerin yoğunluğu yüksektir. Bu durum, tümör mikroçevresinde stromal hücrelerin aktif rolünü yansıtır. Sonuç olarak, FAP ekspresyonu dokunun yeniden yapılanma durumuna bağlı olarak değişkenlik göstermekte; düşük düzeyde normal doku homeostazisinde, yüksek düzeyde ise onarım, fibrozis ve tümör stromasında gözlenmektedir. Bu özelliği, FAP'ı görüntüleme ve tedavi için cazip bir hedef hâline getirmektedir (Lee & Al-Ogaili, 2025).

### **FAP (+) CAF'ların Tümör Mikroçevresindeki İşlevleri**

FAP (+) CAF'lar, tümör mikroçevresinin (TME) yeniden şekillenmesinde merkezi rol oynayan hücre popülasyonlarından biridir. Pure ve ark. tarafından yayımlanan kapsamlı derlemeye göre, FAP (+) CAF'lar hem yapısal hem de immünolojik düzeyde tümör

gelişimini destekleyen çok yönlü mekanizmalarla etki gösterir (Puré & Blomberg, 2018).

Bu hücreler, öncelikle ECM'nin yeniden düzenlenmesi yoluyla tümör stromasının sertliğini ve geçirgenliğini değiştirir. Bu süreç, kanser hücrelerinin doku bariyerlerini aşarak çevre dokulara invaze olmasını kolaylaştırır. Aynı zamanda FAP, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinlerinin proteolitik yıkımını hızlandırarak metastaz için uygun bir mikro ortam oluşturur (Puré & Blomberg, 2018).

İmmünolojik açıdan, FAP (+) CAF'lar tümör mikroçevresinde immün baskılayıcı bir ortam meydana getirir. Bu hücreler, T-hücre infiltrasyonunu azaltabilir, düzenleyici T hücrelerin (Treg) aktivitesini artırabilir ve tümörle savaşan efektör T hücrelerinin fonksiyonlarını baskılayabilir. Ek olarak, tümör stromasında FAP aracılığıyla salınan kemokinler (örneğin CXCL12), antitümör bağışıklık hücrelerinin tümör parankimine ulaşmasını engelleyebilir (Puré & Blomberg, 2018).

Bu mekanizmalar sonucunda FAP (+) CAF'lar, sadece yapısal destek hücreleri değil, aynı zamanda immün kaçış ve ilaç direnci süreçlerinin de aktif bir bileşeni haline gelir. Dolayısıyla FAP, TME'nin "aktif düzenleyici" elemanı olarak hem tanısal hem terapötik açıdan hedeflenebilir bir moleküldür (Puré & Blomberg, 2018).

### **FAP (+) CAF' larda Meme Kanserine Özgü Nüanslar**

Meme kanserinde FAP (+) CAF yoğunluğu, özellikle luminal B ve triple-negative alt tiplerde belirgindir. Bu alt tiplerde stromal aktivitenin artışı, tümör sertliği ve agresif davranışla paralellik göstermektedir. Tedavi sonrası (örneğin radyoterapi veya neoadjuvan kemoterapi) CAF fenotipinde değişiklikler oluşabilir;

inflatuar CAF'ların baskınlaşması, immün baskılanmayı artırabilir (Lee & Al-Ogaili, 2025).

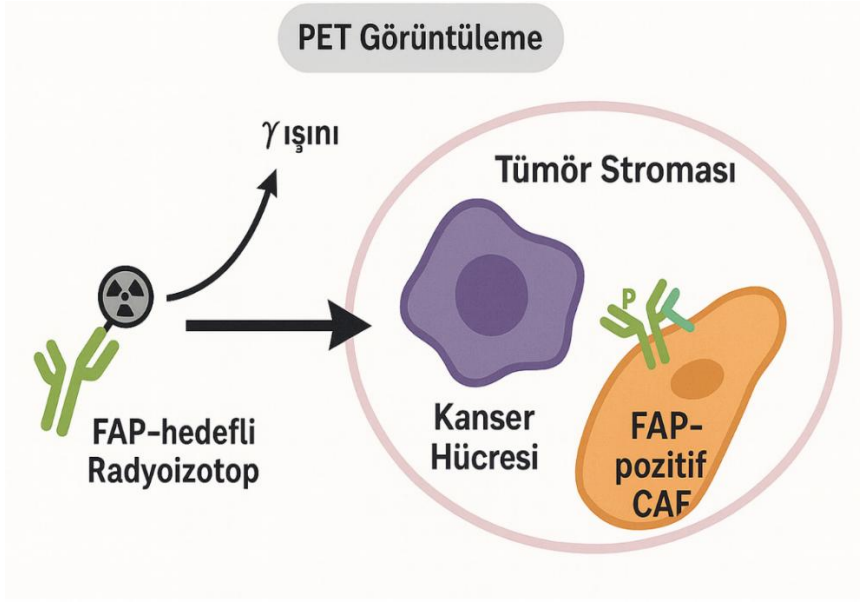
Bu nedenle CAF heterojenliği, meme kanserinde hem biyolojik davranışın hem de tedavi yanıtının önemli belirleyicilerindendir. FAP hedefli PET/BT, stromal aktiviteyi doğrudan gösterebilmesiyle bu hücrel çeşitliliği noninvaziv olarak değerlendirmede potansiyel sunmaktadır (Lee & Al-Ogaili, 2025).

### **FAP'ın Görüntüleme ve Teranostik Hedef Olarak Potansiyeli**

FAP, normal erişkin dokularda oldukça sınırlı düzeyde eksprese edilirken, CAF yoğun şekilde bulunur. Bu belirgin ekspresyon farkı, FAP'ı tümör mikroçevresine özgü ve yüksek seçiciliğe sahip bir moleküler hedef haline getirir. Tümör mikroçevresindeki bu aşırı FAP ifadesi, doku yeniden yapılanması, invazyon ve immün kaçış gibi süreçlerde aktif rol oynadığı için hem görüntüleme hem de teranostik yaklaşımlar açısından biyolojik olarak anlamlı bir avantaj sağlar.

Moleküler düzeyde FAP hedeflemesi, klasik metabolik ajanlardan (örneğin  $^{18}\text{F}$ -FDG) farklı olarak stromal aktiviteyi yansıtır. Bu sayede, düşük glikolitik aktivite gösteren veya FDG ile yetersiz kontrast alınan tümörlerde bile, yüksek tümör-arka plan oranı (TBR) elde edilir (Giesel & ark., 2021).

*Şekil-1 FAP hedefli PET görüntüleme mekanizması*



FAP-pozitif kanserle ilişkili fibroblastlara (CAF) bağlanan FAPI-işaretli radyoizotop, ligand-reseptör etkileşimi sonrasında  $\gamma$ -ışınması yayarak PET dedektörleri tarafından saptanır. Bu süreç, tümör mikroçevresindeki stromal aktivitenin noninvaziv olarak görüntülenmesine olanak tanır. Böylece FAPI PET, yalnızca tümör hücrelerini değil, aynı zamanda tümörün biyolojik olarak aktif stromal bileşenlerini de değerlendirebilen bir moleküler görüntüleme yaklaşımı sunar.

Meme kanseri özelinde, FAP hedefli PET/BT görüntüleme (örneğin  $^{68}\text{Ga}$  FAPI-04 veya  $^{18}\text{F}$  FAPI-74 ajanları) üç temel üstünlük sağlamaktadır:

- 1) **Stromal hedefleme avantajı:** FAPI PET/BT, tümör mikroçevresini doğrudan görüntülediği için, düşük FDG tutulumuna sahip lobüler veya düşük dereceli tümörlerde bile yüksek kontrastlı görüntüler sunar.

- 2) **Tedavi sonrası izlem kolaylığı:** Cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi sonrası anatomik bozulmaların bulunduğu alanlarda, metabolik aktiviteye değil stromal yeniden yapılanmaya duyarlı olması sayesinde nüks ile tedavi değişikliklerini ayırt etmede ek bilgi sağlar.
- 3) **Evreleme ve metastaz değerlendirmesi:** FAPI ajanları, lenf nodu, kemik ve karaciğer metastazlarının saptanmasında düşük arka plan aktivitesi nedeniyle FDG'ye kıyasla daha iyi sinyal-gürültü oranı verir; bu da evreleme doğruluğunu artırır.

Ek olarak, FAP hedefli görüntüleme yalnızca tanısal amaçla değil, aynı zamanda teranostik potansiyeliyle de öne çıkmaktadır. FAPI'lerin  $^{177}\text{Lu}$  veya  $^{90}\text{Y}$  gibi terapötik radyoizotoplarla işaretlenmesi, tümör stromasına seçici radyoterapi uygulanmasına olanak tanır. Böylece FAP hedeflemesi hem tanısal hem tedavi edici bilgi sağlayan “çift işlevli (dual-modality)” bir yaklaşım sunar.

Sonuç olarak, FAP'ın düşük fizyolojik ekspresyonu, yüksek tümör-spesifikliği, güçlü TBR değeri ve stromal odaklı mekanizması, onu FDG'nin sınırlılıklarını tamamlayan ve meme kanseri başta olmak üzere birçok epitelyal malignitede geleceğin moleküler görüntüleme hedefi haline getirmektedir.

## **İnvaziv Meme Tümörleri**

### **İnvaziv Duktal Karsinom**

İnvaziv duktal karsinom (İDK), stromal invazyon gösteren malign duktal proliferasyonun izlendiği ve en sık karşılaşılan meme kanseri tipidir (Rosai, 2011). Genellikle 50–60 yaş aralığındaki kadınlarda görülür. Erken evre ve küçük boyutlu lezyonlar çoğu zaman asemptomatik olup, klinikte en sık memede veya aksillada

fıkse kitle, meme başı çekintisi, akıntı ya da deri değişiklikleri ile prezente olur.

Ultrasonografide, dezmozplastik stromal reaksiyon sonucu oluşan hiperekojen halo ile çevrili, sınırları düzensiz, posterior akustik gölgelenme gösteren hipoekoik ve heterojen solid kitleler tipiktir (Gupta & ark., 2018).

Morfolojik açıdan oldukça geniş bir yelpaze sergileyen İDK'lar, hücresel ve yapısal özellikleri bakımından heterojen bir grup oluşturur. Bu tümörlerin bir kısmı, özgün histopatolojik ve klinik davranış özellikleri nedeniyle “özel tip” olarak tanımlanırken, büyük bir kısmı (%70–80) ayırt edici morfolojik özelliklerden yoksundur. Bu nedenle WHO'nun 2019 sınıflamasında, bu grup “invaziv karsinom, özel tip dışı” (no special type, NST) olarak adlandırılmakta ve eski terminoloji olan “not otherwise specified” (NOS) teriminin yerini almaktadır (Cho & ark., 2021).

### **İnvaziv Lobüler Karsinom**

İnvaziv lobüler karsinom (İLK), tüm meme kanserlerinin yaklaşık %5–15'ini oluşturan ve İDK'ya kıyasla daha ileri yaşlarda izlenen bir alt tiptir (Lakhani & ark., 2012). Tümör hücreleri genellikle küçük, yuvarlak, uniform morfolojide olup stromaya tek sıra halinde infiltrasyon gösterir; bu özellik, İLK'in karakteristik büyüme modelini oluşturur. İn situ komponent bulunmasa dahi bu tipik hücresel düzen, tanı koydurucu kabul edilir (Rosai, 2011). Postmenopozal dönemde İLK insidansındaki artışın hormon replasman tedavisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Fa, 2003).

Moleküler düzeyde, E-kadherin geninde mutasyon, heterozigot kayıp veya metilasyon yoluyla oluşan inaktivasyon, İLK'in ayırt edici biyolojik özelliğidir (Cristofanilli & ark., 2005). Lobüler karsinoma in situ (LKIS) ve atipik lobüler hiperplazi (ALH),

yalnızca risk belirteçleri değil, aynı zamanda İLK gelişiminde potansiyel öncü lezyonlar olarak kabul edilir (Schipper et al., 2019). Klinik olarak genellikle asemptomatik seyreden bu tümörlerde, İDK'lara göre daha yüksek multifokalite, multisentrisite ve bilateralite oranları görülür. Ayrıca, tanı anında daha ileri evrelerde saptanma ve periton ile plevra gibi seröz membranlara metastaz eğilimi belirgindir (Dayan & ark., 2023).

Ultrasonografik incelemelerde İLK genellikle düzensiz konturlu, posterior akustik gölgelenme gösteren, heterojen hipoekoik kitle görünümüyle karakterizedir (Johnson & ark., 2015). Histolojik olarak çoğu olgu klasik tipte olsa da pleomorfik, histiyositoid, taşlı yüzük hücreli ve tübülolobüler varyantlar da tanımlanmıştır (Makki, 2015). Hormon reseptör pozitifliği (ER, PR) oranlarının yüksekliği ve düşük histolojik grade, bu tümörlerin genellikle daha iyi prognoz göstermesine katkı sağlamaktadır (Johnson & ark., 2015).

## **Meme Karsinomlarının Moleküler Sınıflandırması**

### **Hormon Duyarlı Tip (Luminal A/Luminal B)**

Meme karsinomlarının yaklaşık %70'i hormon reseptörü pozitif (HR+) olup, bu grup hormon reseptörü negatif (HR-) tümörlere kıyasla daha iyi prognoz göstermektedir (Cho, 2016).

Moleküler düzeyde, HR+ tümörler Ki-67 proliferasyon indeksi ve HER2 durumu temelinde iki alt tipe ayrılır: Luminal A ve Luminal B.

- **Luminal A:** Yüksek ER/PR ekspresyonu, düşük Ki-67 düzeyi ve HER2 negatifliği ile karakterizedir. Yavaş proliferasyon, iyi prognoz ve endokrin tedaviye yüksek duyarlılık gösterir (Xiong & ark., 2025).

- **Luminal B:** Hormon reseptör pozitif olmakla birlikte Ki-67 düzeyi yüksektir; HER2 pozitif veya negatif olabilir. Daha agresif seyirli olup, sıklıkla endokrin tedaviye ek olarak kemoterapi gerektirir (Rosai, 2011, Xiong & ark., 2025).

### **HER2 Pozitif Tip**

HER2 aşırı ekspresyonu gösteren alt tip, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15–25’ini oluşturur ve diğer moleküler alt tiplerden daha agresif seyir izler.

HER2 pozitiflik, IHC 3+ veya IHC 2+ olup ISH ile amplifikasyon gösterilmesi ile tanımlanır. HER2 düşük ekspresyonlu (HER2-low) olgular ise IHC 1+ veya IHC 2+ ancak amplifikasyon negatif tümörleri ifade eder ve tüm olguların %50’den fazlasını oluşturur. Bu grup klasik anti-HER2 tedavilere yanıt vermese de, seçilmiş olgularda yeni ligand-bağımlı ajanların etkinliği bildirilmektedir (Gampenrieder, 2021).

### **Üçlü Negatif / Bazal Benzeri Tip**

Üçlü negatif meme kanseri (TNBC), ER, PR ve HER2 ekspresyonu olmayan tümörleri kapsar ve invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15’ini oluşturur. Hızlı proliferasyon, erken nüks ve sınırlı hedefe yönelik tedavi seçenekleri nedeniyle genellikle daha kötü prognoz gösterir (Xiong & ark., 2025).

### **Meme Kanserinde FAPI PET/BT Görüntülemenin Klinik Uygulamaları**

#### **FDG PET/BT ile Karşılaştırmalı Tanısal Performans**

Geleneksel olarak <sup>18</sup>F-FDG PET/BT, meme kanserinin metabolik aktivitesini değerlendirmede yaygın biçimde kullanılmaktadır. Ancak FDG’nin glukoz metabolizmasına bağımlı olması, özellikle düşük glikolitik aktiviteye sahip veya stromal komponenti baskın tümörlerde (örneğin İLK, düşük gradeli tümörler

ve skiröz alt tipler) tanısal duyarlılığı sınırlamaktadır. Bu noktada, FAPI'leri hedefleyen ajanlar, tümör mikroçevresinin stromal bileşenlerini görüntüleyebilme yeteneği sayesinde yeni bir yaklaşım sunmaktadır (Giesel & ark., 2021).

FAPI PET/BT'nin FDG'ye kıyasla daha yüksek tümör-arka plan oranı (TBR) ve SUVmax değerleri sunduğu çok sayıda klinik çalışmada gösterilmiştir (Giesel & ark., 2021). Bu sonuçlar, FAPI PET/BT'nin özellikle düşük FDG tutulumlu meme tümörlerinde tanısal avantaj sağladığını göstermektedir.

Ayrıca, FAPI PET/BT'nin yüksek kontrastlı görüntüleme kapasitesi, postoperatif değişiklikler veya radyoterapiye bağlı fibrozis gibi durumlarda FDG'ye göre daha az yalancı pozitiflik oluşturmakta; bu özellik nükslerin ve rezidü hastalığın değerlendirilmesinde önemli bir katkı sağlamaktadır (Novruzov & ark., 2025).

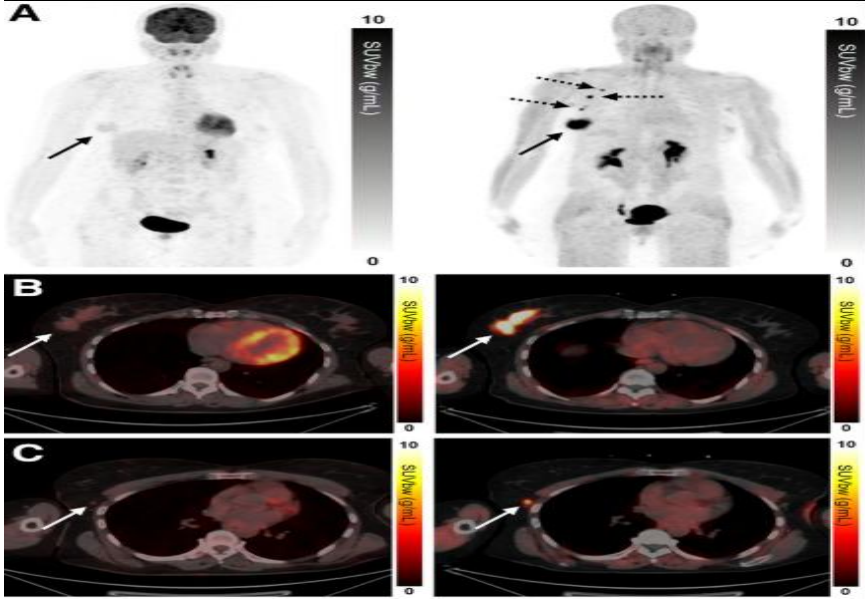
### **Evreleme ve Metastaz Değerlendirmesi**

FAPI PET/BT hem lokal bölgesel evrelemede hem de uzak metastaz değerlendirmesinde FDG PET/BT'ye göre üstün performans sergilemektedir. FAPI'nin düşük arka plan aktivitesi sayesinde özellikle kemik, karaciğer ve periton metastazları daha net şekilde görüntülenebilmektedir. Çeşitli prospektif serilerde, aksiller lenf nodu metastazlarının ve kemik lezyonlarının saptanmasında FAPI'nin duyarlılığının FDG'ye göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Novruzov & ark., 2025, Giesel & ark., 2021).

Lobüler karsinom olgularında, düşük FDG tutulumuna rağmen FAPI PET/BT ile belirgin tümör-kontrast farkı sağlanabilmektedir. Ayrıca seröz membran tutulumları, plevral nodüller ve peritoneal karsinomatozis gibi lezyonlarda da FAPI PET'in duyarlılığı FDG'nin ötesindedir. Bu nedenle FAPI PET/BT, ileri evre veya metastatik meme kanseri olgularında tam evreleme

açısından tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Novruzov & ark., 2025, Lee & Al-Ogaili, 2025).

**Şekil-2** Meme Kanseri Olgusunda  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT ve  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/BT Görüntüleri



50 yaşındaki sağ bifokal invaziv lobüler karsinom olgusuna ait maksimum yoğunluk projeksiyonu  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (sol) ve  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET (sağ) görüntüleri (A) ile aksiyal hibrit  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT (sol) ve  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/BT (sağ) kesitleri (B, C) gösterilmektedir. (A ve B) Panellerinde,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT’de düşük tutulum gösteren iki komşu meme lezyonunun,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/BT’de belirgin düzeyde yüksek tutulum sergilediği (düz oklar) görülmektedir. Sağ paneldeki kesikli oklar, FAPI PET/BT tarafından saptanan bölgesel lenf nodlarını göstermektedir. (C) Panelinde,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT’de aktivite göstermeyen aksiller lenf nodunun (oklar)  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/BT’de anlamlı tutulum gösterdiği izlenmektedir. SUVbw = vücut ağırlığına göre standart tutulum değeri (Sahin & ark., 2024).

### Tedavi Yanıtının ve Nüksün Değerlendirilmesi

FAPI PET/BT’nin en önemli avantajlarından biri, yalnızca metabolik aktiviteyi değil, aynı zamanda stromal yeniden

yapılanmayı da gösterebilmesidir. FAP ekspresyonu, tedavi sürecinde değişebildiğinden; stromal aktivitenin noninvaziv takibi, tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirilmesine olanak sağlar.

Neoadjuvan kemoterapi sonrasında yapılan gözlemler, tümör stromasında FAPI tutulumu azaldıkça klinik yanıtın arttığını göstermektedir. Benzer şekilde, radyoterapi sonrası tedavi alanlarında FAPI sinyalinin düşmesi, stromal aktivitenin baskılandığını ve başarılı tedavi yanıtını gösterebilmektedir (Puré & Blomberg, 2018, Lee & Al-Ogaili, 2025). Bu yönüyle FAPI PET/BT, yalnızca morfolojik küçülmeyi değil, mikroçevresel biyolojik yanıtı da değerlendirebilen bir biyobelirteç konumundadır.

Cerrahi sonrası nüks veya skar ayırımında da FAPI PET/BT'nin klinik değeri giderek artmaktadır. Stromal aktiviteye duyarlı olması, postoperatif fibrotik alanlarda yalancı pozitiflik riskini azaltmakta ve nüks odaklarını daha güvenilir biçimde ayırt etmeyi sağlamaktadır (Novruzov & ark., 2025).

***Tablo-1 FAPI PET/BT ve FDG PET/BT'nin Karşılaştırmalı Tanısal Parametreleri***

| Özellik                             | FDG PET/BT           | FAPI PET/BT        |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------|
| Hedef                               | Glukoz metabolizması | FAP (+)<br>CAF'lar |
| Fizyolojik tutulum                  | Yüksek (beyin, kalp) | Düşük              |
| Görüntü kontrastı                   | Orta                 | Yüksek             |
| Düşük gradeli tümörlerde duyarlılık | Düşük                | Yüksek             |
| Yalancı pozitiflik (inflamasyon)    | Yüksek               | Daha az            |

Kaynaklar: Novruzov & ark. (2025); Lee & ark. (2025); Giesel & ark. (2021).

## **Teranostik Potansiyel**

FAPI ajanlarının tanısal kullanımının yanı sıra, teranostik (görüntüleme + tedavi) uygulamalara entegrasyonu hızla gelişmektedir. FAP inhibitörlerinin  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  veya  $^{225}\text{Ac}$  gibi terapötik radyoizotoplarla işaretlenmesiyle, tümör stromasına seçici radyonüklid tedavi (FAPI-RLT) yapılabilmektedir.

Bu yöntem, özellikle sistemik tedaviye dirençli veya yaygın metastatik meme kanseri olgularında umut vaat etmektedir. Delgado Bolton ve arkadaşları (2025),  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46'nın FAP-pozitif tümörlerde güçlü bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini, aynı hedefin terapötik izotoplarla da etkin şekilde işaretlenebileceğini göstermiştir (Delgado & ark., 2025). Ayrıca FAP-2286 gibi siklik peptit yapısındaki yeni nesil ajanlar, daha uzun dolaşım süresi ve yüksek doku afinitesiyle teranostik yaklaşımlarda potansiyel adaylar olarak değerlendirilmektedir (Novruzov & ark., 2025).

## **Meme Kanserinde FAPI PET/BT: Güncel Kanıtlar ve Klinik Yansımalar**

Çok merkezli ve güncel analizler, FAPI'nin FDG'ye kıyasla daha yüksek TBR ve daha belirgin lezyon kontrastı sunduğunu; bunun lobüler veya düşük glikolitik aktiviteye sahip olgularda özellikle belirgin olduğunu göstermiştir. Örneğin EJNMMI'da raporlanan karşılaştırmalı çalışmada, FAPI ile hem TBR hem de ayırdedilebilirlik anlamlı şekilde üstündü (Pabst & ark., 2023). 2025 tarihli bir kohortta ise  $^{18}\text{F}$ -FAPI PET/BT, yeni tanıli meme kanserinde FDG'ye göre daha yüksek oranda evre yükseltmeye (upstaging) yol açtı; beklenmeyen metastazların lezyon-bazlı duyarlılığı da anlamlı biçimde daha yüksekti (Bin & ark., 2025).

Klinik seriler ve derlemeler, aksiller lenf nodu, kemik ve visseral metastazlarda FAPI'nin düşük arka plan sayesinde saptama oranlarını artırdığını; FDG'nin sınırlı kaldığı olgularda evrelemeyi

düzeltiltiğini bildirmiştir. Sistematiik derlemeler ve son dönem klinik çalışmaları bu üstünlüğü özellikle kemik ve peritoneal tutulumlar için vurgulamıştır (Wei & ark., 2023).

FAPİ, metabolik glikoliz yerine stromal aktiviteyi hedeflediği için neoadjuvan tedavi ve radyoterapi sonrası mikroçevresel yanıtı gösterebilmekte; bu da boyut/metabolizma temelli değeriendirmelerin ötesinde biyolojik geri bildirim sağlamaktadır. 2024–2025 derlemeleri, FAPİ'nin yanıt izlemi ve yeniden evrelemede tamamlayıcı rolünü vurgularken hormon-duyarlı organlardaki fizyolojik tutulumların dikkatlice yorumlanması gerektiğini belirtmiştir (Li & ark., 2024).

### **Sınırlamalar ve Gelecek Perspektifleri**

Her ne kadar FAPİ PET/BT birçok çalışmada üstün tanısal performans göstermiş olsa da bazı kısıtlılıklar mevcuttur.

- Premenopozal kadınlarda hormonal etkiler nedeniyle fizyolojik meme dokusunda fizyolojik FAPİ tutulumu artabilir; bu durum TBR'yi azaltarak değeriendirmeyi zorlaştırabilir.
- FAP ekspresyonu sadece malign dokularda değil, yara iyileşmesi veya inflamatuvar süreçlerde de artabildiği için yalancı pozitiflik olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (Lee & Al-Ogaili, 2025).
- Çalışmaların çoğu henüz küçük örneklemlili ve tek merkezlidir; standart protokollerin ve SUV eşik değeriilerinin belirlenebilmesi için geniş, prospektif, çok merkezli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır (Novruzov & ark., 2025).

Gelecekte FAPI PET/BT'nin, FDG'ye alternatif değil, tamamlayıcı bir modalite olarak konumlanması beklenmektedir. Ayrıca FAPI görüntüleme ile elde edilen stromal aktivite verilerinin, immünoterapi ve anti-fibrotik ajanlara yanıt tahmini açısından da kullanılabileceği öngörülmektedir. Bu sayede FAPI tabanlı yaklaşımlar, meme kanserinde bireyselleştirilmiş görüntüleme ve tedavi paradigmasının merkezine yerleşebilir.

## **Sonuç**

FAP hedefli PET/BT görüntüleme, meme kanserinin tanı, evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve yeniden evreleme basamaklarında yüksek kontrastlı, stromal odaklı bilgi sunarak <sup>18</sup>F-FDG PET/BT'nin sınırlılıklarını tamamlayan güçlü bir alternatiftir. Düşük glikolitik aktiviteye sahip tümörlerde tanısal değeri artırması, nüks ile skar ayırımında yüksek özgüllük sağlaması ve teranostik potansiyeliyle FAPI PET/BT, gelecekte meme kanseri yönetiminde standart görüntüleme algoritmalarına entegre edilmesi beklenen önemli bir moleküler araçtır.

## KAYNAKÇA

1. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W., Comber, H., Forman, D., & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England* : 1990), 49(6), 1374–1403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>.
2. Magny, S. J., Shikhman, R., & Keppke, A. L. (2023). Breast Imaging Reporting and Data System. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
3. Delgado Bolton, R. C., Calapaquí Terán, A. K., & Giammarile, F. (2025). [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-46: an imaging biomarker for FAP-positive tumours. *The Lancet. Oncology*, 26(9), 1126–1127. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00370-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00370-5).
4. Novruzov, E., Sheikh, G. T., Mamlins, E., Holzgreve, A., Mori, Y., Ledderose, S., Klauschen, F., Watabe, T., Gorin, M. A., Pomper, M. G., Herrmann, K., Rowe, S. P., Werner, R. A., & Giesel, F. L. (2025). Meeting Upcoming Clinical and Diagnostic Needs in Oncologic Imaging: A Structured Reporting System for Fibroblast-Activation-Protein-Targeted Imaging-FAP-RADS Version 1.0. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 66(8), 1245–1251. <https://doi.org/10.2967/jnumed.125.269914>.
5. Puré, E., & Blomberg, R. (2018). Pro-tumorigenic roles of fibroblast activation protein in cancer: back to the basics. *Oncogene*, 37(32), 4343–4357. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0275-3>.
6. Lee HH, Al-Ogaili Z. Fibroblast activation protein and the tumour microenvironment: challenges and therapeutic

opportunities. *Oncol Rev.* 2025;19:1617487. Published 2025 Jul 16. doi:10.3389/or.2025.1617487.

7. Giesel, F. L., Kratochwil, C., Schlittenhardt, J., Dendl, K., Eiber, M., Staudinger, F., Kessler, L., Fendler, W. P., Lindner, T., Koerber, S. A., Cardinale, J., Sennung, D., Roehrich, M., Debus, J., Sathekge, M., Haberkorn, U., Calais, J., Serfling, S., & Buck, A. L. (2021). Head-to-head intra-individual comparison of biodistribution and tumor uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 48(13), 4377–4385. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05307-1>.

8. Rosai, J. (2011). *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. Elsevier Health Sciences.

9. Gupta, K., Kumaresan, M., Venkatesan, B., Chandra, T., Patil, A., & Menon, M. (2018). Sonographic features of invasive ductal breast carcinomas predictive of malignancy grade. *The Indian journal of radiology & imaging*, 28(1), 123–131. [https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI\\_257\\_17](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_257_17).

10. Cho, S. Y., Park, S. Y., Bae, Y. K., Kim, J. Y., Kim, E. K., Kim, W. G., Kwon, Y., Lee, A., Lee, H. J., Lee, J. S., Park, J. Y., Gong, G., & Yoon, H. K. (2021). Standardized Pathology Report for Breast Cancer. *Journal of breast cancer*, 24(1), 1–21. <https://doi.org/10.4048/jbc.2021.24.e5>.

11. Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S., Tan, P. H., & van de Vijver, M. (2012). WHO Classification of Tumours of the Breast.

12. Fa, T. (2003). Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. *Peritoneal tumours*, 197-202.

13. Cristofanilli, M., Gonzalez-Angulo, A., Sneige, N., Kau, S. W., Broglio, K., Theriault, R. L., Valero, V., Buzdar, A. U.,

Kuerer, H., Buchholz, T. A., & Hortobagyi, G. N. (2005). Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(1), 41–48. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.111>.

14. Schipper, K., Seinstra, D., Paulien Drenth, A., van der Burg, E., Ramovs, V., Sonnenberg, A., van Rheenen, J., Nethe, M., & Jonkers, J. (2019). Rebalancing of actomyosin contractility enables mammary tumor formation upon loss of E-cadherin. *Nature communications*, 10(1), 3800. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11716-6>.

15. Dayan, D., Lukac, S., Rack, B., Ebner, F., Fink, V., Leinert, E., Veselinovic, K., Schütze, S., El Taie, Z., Janni, W., & Friedl, T. W. P. (2023). Effect of histological breast cancer subtypes invasive lobular versus non-special type on survival in early intermediate-to-high-risk breast carcinoma: results from the SUCCESS trials. *Breast cancer research : BCR*, 25(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01750-0>.

16. Johnson, K., Sarma, D., & Hwang, E. S. (2015). Lobular breast cancer series: imaging. *Breast cancer research : BCR*, 17(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0605-0>.

17. Makki J. (2015). Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical medicine insights. Pathology*, 8, 23–31. <https://doi.org/10.4137/CPath.S31563>.

18. Cho N. (2016). Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*, 35(4), 281–288. <https://doi.org/10.14366/usg.16030>.

19. Xiong, X., Zheng, L. W., Ding, Y., Chen, Y. F., Cai, Y. W., Wang, L. P., Huang, L., Liu, C. C., Shao, Z. M., & Yu, K. D.

(2025). Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal transduction and targeted therapy*, 10(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>.

20. Gampenrieder, S. P., Rinnerthaler, G., Tinchon, C., Petzer, A., Balic, M., Heibl, S., Schmitt, C., Zabernigg, A. F., Egle, D., Sandholzer, M., Singer, C. F., Roitner, F., Hager, C., Andel, J., Hubalek, M., Knauer, M., & Greil, R. (2021). Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT\_MBC-Registry. *Breast cancer research : BCR*, 23(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01492-x>.

21. Sahin, E., Kus, T., Aytekin, A., Uzun, E., Elboga, U., Yilmaz, L., Cayirli, Y. B., Okuyan, M., Cimen, V., & Cimen, U. (2024).  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT as an Alternative to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the Imaging of Invasive Lobular Breast Carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 65(4), 512–519. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266798>.

22. Pabst, K. M., Trajkovic-Arsic, M., Cheung, P. F. Y., Ballke, S., Steiger, K., Bartel, T., Schaarschmidt, B. M., Milosevic, A., Seifert, R., Nader, M., Kessler, L., Siveke, J. T., Lueckerath, K., Kasper, S., Herrmann, K., Hirmas, N., Schmidt, H. H., Hamacher, R., & Fendler, W. P. (2023). Superior Tumor Detection for  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 Versus  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and Conventional CT in Patients with Cholangiocarcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 64(7), 1049–1055. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.265215>.

23. Bin, J., Wenjia, L., Wan, W., Kaiyin, M., Bowen, Y., Qichang, W., Junzhi, L., & Shi, G. (2025). Comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT in Systemic Staging of Newly Diagnosed Breast Cancer. *Academic radiology*, 32(1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.07.058>.

24. Wei, Y., Ma, L., Li, P., Lu, J., Ren, J., Yan, S., Wu, H., Yuan, S., Fu, Z., & Yu, J. (2023). FAPI Compared with FDG PET/CT for Diagnosis of Primary and Metastatic Lung Cancer. *Radiology*, 308(2), e222785. <https://doi.org/10.1148/radiol.222785>.
25. Li, T., Zhang, J., Yan, Y., Tan, M., & Chen, Y. (2024). Applications of FAPI PET/CT in the diagnosis and treatment of breast and the most common gynecologic malignancies: a literature review. *Frontiers in oncology*, 14, 1358070. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1358070>.

# **KARDİYAK TRANSTİRETİN AMİLOİDOZUN TANISINDA RADYONÜKLİD GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ**

**BUKET EREN<sup>1</sup>**

## **Giriş**

Amiloidoz, hatalı katlanmış endojen proteinlerin amiloid fibrilleri şeklinde ekstrasellüler alanlarda birikmesi sonucu meydana gelen multisistemik bir protein depolanma hastalığıdır. Kardiyak amiloidoz, amiloid fibrillerin miyokarda tutulumu sonucu oluşur ve kalp yetmezliğinin tanısı gözden kaçabilen, nadir sebeplerindendir. Kardiyak amiloidoz tanısı için altın standart endomyokardiyal biyopsi olmakla birlikte Teknesyum 99-m (Tc-99m) işaretli kemik ajanları ile yapılan sintigrafik görüntüleme, noninvaziv olması ve yüksek sensitiviteye sahip olmasıyla tanısallık görüntülemeye öne çıkmaktadır. Bu yazıda, kardiyak amiloidozda Tc-99m işaretli kemik ajanları ile yapılan sintigrafik görüntüleme ele alınmıştır.

---

<sup>1</sup> Dr. Araştırma Görevlisi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, 0009-0000-5142-7328

## Genel Bilgiler

Amiloidoz, hatalı katlanmış endojen proteinlerin amiloid fibrilleri şeklinde ekstrasellüler alanlarda birikmesi sonucu meydana gelen ilerleyici multisistemik bir protein depolanma hastalığıdır. Amiloid fibrillerinin dokularda birikmesi çeşitli organlarda disfonksiyona neden olur (Kamiloğlu & Gürsel, 2003). Amiloidozun sınıflandırılması amiloid fibrillerin oluşmasına neden olan protein prekürsörlerine göre yapılmakta olup en sık görülen şekli Ig hafif zincir amiloidozudur (AL amiloidoz, primer amiloidoz) (Pişkinpaşa & Dede, 2013). Transtiretin (TTR) başlıca üretim yeri karaciğer olan bir tetramer proteindir (Muchtar et al., 2021). TTR proteini kaynaklı transtiretin amiloidozu (ATTR) ise giderek daha fazla farkına varılan bir sistemik amiloidoz sınıfıdır. ATTR'nin otozomal dominant kalıtılan hereditör tipi (hATTR) ve 'wild 'tipi (wATTR) bilinmektedir (Carroll et al., 2022). Hereditör ATTR (hATTR)'de hastaların önemli bir kısmında kardiyak ve nörolojik tutulum görülmektedir (Gertz, 2017). Kardiyak tutulum AL amiloidozda da sıklıkla izlenmektedir. Kardiyak amiloidoz, amiloid fibrillerin miyokarda ve genellikle beraberinde diğer organ ve dokularda birikmesi sonucu oluşan, kalp yetmezliğiyle seyreden bir hastalıktır. Sistemik amiloidozların arasında prognozu en kötü olan organ tutulumu kardiyak tutulumdur; bu nedenle erken tanı önemlidir.

## Kardiyak Amiloidoz Düşündürülen Bulgular

Sol ventrikül duvar kalınlığının  $\geq 12$  mm olmasıyla birlikte aşağıdaki semptom ve bulgulardan bir ya da birkaçının bulunması varlığında kardiyak amiloidoz şüphesi oluşmalıdır:

1. Daha önce hipertansif olup hipotansiyon ya da normotansiyonla seyreden hasta kliniği,
2. EKG'de sol ventrikül (LV) kalınlığı ile uyumsuz QRS voltajı,

3. Atriyovientriküler (AV) ileti bozukluğu,
4. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (özellikle  $\geq 65$  yaş),
5.  $\geq 65$  yaş aort darlığı,
6. Eko'da apikal bölgenin korunduğu, azalmış longitudinal sol ventriküler strain,
7. EKG'de psödo Q dalgaları,
8. Subendokardiyal/transmural geç gadolinyum artışı veya artmış hücre dışı hacim,
9. Periferel polinöropati,
10. Proteinüri,
11. Cilt morlukları,
12. Bilateral karpaltünel sendromu,
13. Rüptüre biceps tendonu,
14. Olası aile öyküsü (Garcia-Pavia et al., 2021).

### **Tanısal Süreçte Kullanılan Noninvaziv Görüntüleme Yöntemleri**

Kardiyak amiloidozun kesin tanısında doku biyopsisi ile birlikte elektrokardiyogram (EKG), ekokardiyografi (EKO), kardiyak manyetik rezonans (KMR), kemik ajanları ile sintigrafik görüntüleme gibi noninvaziv görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

- **Elektrokardiyogram**

EKG, birçok kalp bozukluğu gibi kardiyak amiloidozda da ilk kullanılan görüntüleme yöntemlerinden olup bulgular heterojenite göstermektedir. EKG'de düşük QRS voltajı (özellikle

artmış sol ventrikül duvar kalınlığı ile birlikte), patolojik Q dalgaları, psödoenfarktüs paterni, atriyal fibrilasyon, sol dal bloğu ve AV blokları kardiyak amiloidoz yönünden uyarıcı olabilir (Slaven, Raymer, & Mestroni, 2024), (Ng et al., 2022).

- Ekokardiyografi

Kardiyak amiloidoz, sol ventrikül duvar kalınlaşması (> 12mm) ile birlikte normal veya küçük sol ventrikül kavitesi ile karakterizedir. İnteratriyal septum ve/veya kapaklarda kalınlaşma, minimal perikardiyal effüzyon, miyokardda ‘granüler parlaklıklar’, intrakardiyak trombüs EKO’da görülebilen diğer bulgulardır. Bazallerde deformasyonun apikallere kıyasla daha fazla olması (korunmuş apikal bölge) EKO’da görülebilen bir diğer bulgu olup amiloidozda yüksek sensitiviteye sahiptir (Ünal K., Kocabaş & Gültekin, 2018).

- Kardiyak Manyetik Rezonans

Gadolinyum miyokardiyal ekstrasellüler alanda birikir. Kardiyak amiloidozda ekstrasellüler alanda amiloid fibrillerin birikimine bağlı gelişen ekspansiyon sonucu bu alanda gadolinyum birikimi belirginleşir (Geç gadolinyum belirginleşmesi (LGE)). LGE bulgusu kardiyak amiloidoz tanısı için faydalı olsa da kardiyak amiloidozdaki ‘diffüz ’tutulum nedeniyle kimi zaman yetersiz kalabilmektedir (Ünal K., Kocabaş & Gültekin, 2018). Doğrudan ekstrasellüler volüm ölçümleri (ECV) mutlak birimlerle ölçüldüğünden amiloidoz gibi miyokardı diffüz tutan hastalıklarda daha güvenilir bir tanı parametresi olarak öne çıkmaktadır. Normal miyokardiyal ECV %20-%30 aralığında olup, amiloidozda artmıştır (Ünal K., Kocabaş & Gültekin, 2018), (Lundin & Ugander, 2015).

- Nükleer Sintigrafi

Tc-99m ile işaretlenmiş bifosfanat bileşikleri olan pirofosfonat (PYP), 3,3-difosfano-1,2-propanodikarboksilik asit

(DPD), hidroksimetilen difosfonat (HMDP) ve hidroksidifosfonat (HDP) ile yapılan sintigrafik çalışmaların ATTR amiloidozun tanısında sensitivitesi %100'e yakındır (Ruberg & Maurer, 2024). Ayrıca bu görüntüleme ATTR amiloidozun AL amiloidozdan ayırımında da kullanılmaktadır. Kemik ajanlarının myokardiyal tutulum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte amiloid biriken kardiyak dokuda artmış mikrokalsifikasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Porcari, Fontana & Gillmore, 2023). Bazı Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ajanları ile yapılan PET görüntülemelerin kardiyak amiloidozun diğer hipertrofilerden ayırımında kullanılabildiği bilinmekle birlikte bu alandaki veri birikimi yeterli olmadığından günlük pratikte kullanılmamaktadır (Çavuşoğlu et al., 2019).

## **Tedavi**

Kardiyak amiloidoz tedavisinde medikal yöntemler ve/veya cihazlarla kalp yetmezliğinin ve aritmilerin yönetimi ile tafamidis/diflunisal gibi TTR stabilizatörlerini ve patisiran/inotersen gibi TTR susturucularını da içeren hastalık modifiye edici ajanların başlatılması ön plana çıkmaktadır (Kittleson et al., 2020). Tedavi almayan hastalarda sağkalım düşük olup yaklaşık 2,5-3 yıldır. Bu nedenle hastalığın erken teşhisi ve tedavisi oldukça önemlidir.

Bu yazıda, kardiyak amiloidoz tanısında kemik ajanları ile yapılan ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılan sintigrafik görüntüleme ele alınmıştır.

## **Nükleer Sintigrafi**

Radyoaktif işaretli kemik ajanları ile yapılan nükleer sintigrafik görüntüleme, kardiyak amiloidoz tanısında doku örneklemesine duyulan ihtiyacı azaltarak son yıllarda artan sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Kemik ajanlarının myokardiyal tutulum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte amiloid biriken

kardiyak dokuda artmış mikrokalsifikasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yukarıda da bahsedilen, kardiyak amiloidoz şüphesi doğuran bulgu ve semptomların varlığında amiloidozun kardiyak tutulumunun tanısı amacıyla kardiyak sintigrafik görüntüleme yapılır.

Görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m işaretli PYP, Tc-99m işaretli HMDP, Tc-99m işaretli DPD ve Tc-99m işaretli HDP'dir. Bir başka kemik ajanı olan ve günlük pratikte kemik sintigrafisinde yaygın olarak kullanılan Tc-99m işaretli metilen difosfonat (MDP)'in, myokardiyal tutulumdaki düşük duyarlılığı nedeniyle kardiyak amiloidoz tanısında kullanılması önerilmemektedir (Sivrikoz & Çavuşoğlu, 2020). Tanımlanan diğer ajanlar, amiloidozda myokard tutulumunu saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir. Ülkemizde bu görüntüleme için daha çok Tc-99m işaretli PYP kullanılmaktadır.

Görüntüleme özel bir hasta hazırlığı gerekmeksizin ve PYP, HMDP, DPD ya da HDP'nin uygun dozda Tc-99m perteknetat ile işaretlenmesinin ardından gama kameralarla yapılır. Kemik ajanlarının hepsi için hastaya uygulanacak doz 10-20 mCi arasında olmalıdır. Görüntüleme prosedürüne ait genel parametreler tablo 1'de verilmiştir. Tc-99m PYP için rutin olarak 1. ve 2-3. saatlerde planar ve SPECT görüntüleme önerilir. Yalnızca birinci saat görüntüleme yeterli değildir. Birinci saat görüntülerde belirgin kan havuzu aktivitesi bulunuyorsa 2. saatte, kan havuzu aktivitesi sebat ediyorsa 3. saatte görüntüleme yapılır. Tc-99m HMDP/DPD/HDP için 2. ve/veya 3. saat görüntüleme önerilir. Aynı şekilde, 2. saatte belirgin kan havuzu aktivitesi mevcutsa 3. saat görüntüleme yapılmalıdır. Planar görüntülerde diffüz miyokardiyal aktivite tutulumu ve tutulum derecesi incelenir. SPECT/CT (Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme miyokardiyal tutulumun görsel ve semikantitatif değerlendirilmesine, kan havuzu

aktivitesi ya da kemik süperpozisyonu gibi durumların ekartasyonuna katkı sağlar. Ek olarak isteğe bağlı olarak; HMDP, DPD ve HDP ile yapılan görüntülemelerde tüm vücut taraması da yapılabilir.

***Tablo-1 Standart Görüntüleme Protokolleri***

|                                                |                                                                                   |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Hasta hazırlığı                                | Özel bir hazırlık gerekli değildir.                                               |
| Radyofarmasötik dozu (Tc-99m PYP/HMDP/HDP/DPD) | 10-20 mCi IV                                                                      |
| Görüntüleme alanı                              | Toraks-Kalp<br>(HMDP/HDP/DPD'de isteğe bağlı ek olarak tüm vücut tarama)          |
| Görüntüleme türü                               | Planar, SPECT, SPECT/CT                                                           |
| Hasta pozisyonu                                | Supin                                                                             |
| Enerji penceresi                               | 140 keV                                                                           |
| Kolimatör                                      | Düşük enerji-yüksek çözünürlük (LEHR)                                             |
| Piksel büyüklüğü                               | 2,3 - 6,5 mm                                                                      |
| Matrix                                         | Planar - 256x256<br>SPECT/CT 128x128 (önerilen), 64x64 (en az)                    |
| Planar görüntülemeye özgü parametreler         |                                                                                   |
| Görüntüleme                                    | Anterior, lateral                                                                 |
| Dedektör                                       | 90°                                                                               |
| Sayım                                          | 750.000                                                                           |
| Büyütme                                        | 1,46 (Geniş görüş alanlı sistemler için)<br>1,0 (Dar görüş alanlı sistemler için) |
| SPECT görüntüleme özgü parametreler            |                                                                                   |
| Açısal menzil/dedektör konfigürasyonu          | 180°/90° (önerilen)                                                               |
| EKG                                            | Non-gated                                                                         |
| Görüntüleme sayısı                             | 40/32                                                                             |
| Durak başına süre                              | 20-25 sn                                                                          |
| Büyütme                                        | 1,46 (180° açısal aralık)                                                         |

\* Dorbala et al., 2021 (uyarlanmıştır).

## **Planar Görüntüleme**

Radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben; PYP kullanıldıysa 1. ve 2-3. saatlerde, HMDP/HDP/DPD kullanıldıysa 2-3. saatlerde planar görüntüler alınır. Planar görüntülerde, kardiyak tutulum görüldüğü takdirde SPECT/CT'nin de yardımıyla semikantitatif yöntemlerle tutulumun derecesi belirlenir ve yorumlama yapılır.

## **SPECT/CT Görüntüleme**

Planar görüntülerdeki kalp bölgesi tutulumunun kostal tutulum, kemik süperpozisyonu, geçirilmiş enfarkt, kan havuzu tutulumu gibi durumlardan ayırt edilmesi ve myokardiyal tutulum olduğunun doğrulanması amacıyla planar görüntülerle birlikte SPECT/CT görüntüleme yapılır. SPECT/CT görüntüleme görsel ve semikantitatif değerlendirmeye önemli katkı sağlar.

## **Görüntülerin Yorumlanması**

Görüntülerin yorumlanmasında vizüel değerlendirme esastır. Vizüel olarak myokardiyal tutulum tespit edildiğinde semikantitatif bir değerlendirme yapılır. Semikantitatif değerlendirmede genel olarak Perugini ve arkadaşlarının oluşturduğu görsel skorlama kullanılır. Bu skorlama üçüncü saat görüntülerde myokardiyal alım derecesinin kemiğin (genellikle kosta veya sternum) alım derecesine oranlanması ile yapılır. Myokardiyal tutulum izlenmemişse Grade 0, myokardiyal tutulum var ancak kemikten düşük düzeydeyse Grade 1, myokardiyal tutulum var ve kemik ile aynı/benzer düzeydeyse Grade 2, myokardiyal tutulum var ve kemikten yüksek düzeydeyse Grade 3 olmak üzere 0 ile 3 arasında skorlama yapılır (Perugini et al., 2005) (Tablo-2).

***Tablo-2 Kardiyak Sintigrafide Miyokardiyal Tutulumun Semikantitatif Skorlaması***

|         |                                                    |
|---------|----------------------------------------------------|
| Grade 0 | Myokardiyal tutulum yok                            |
| Grade 1 | Myokardiyal tutulum kemik tutulumundan düşük       |
| Grade 2 | Myokardiyal tutulum kemik tutulumu ile aynı/benzer |
| Grade 3 | Myokardiyal tutulum kemik tutulumundan yüksek      |

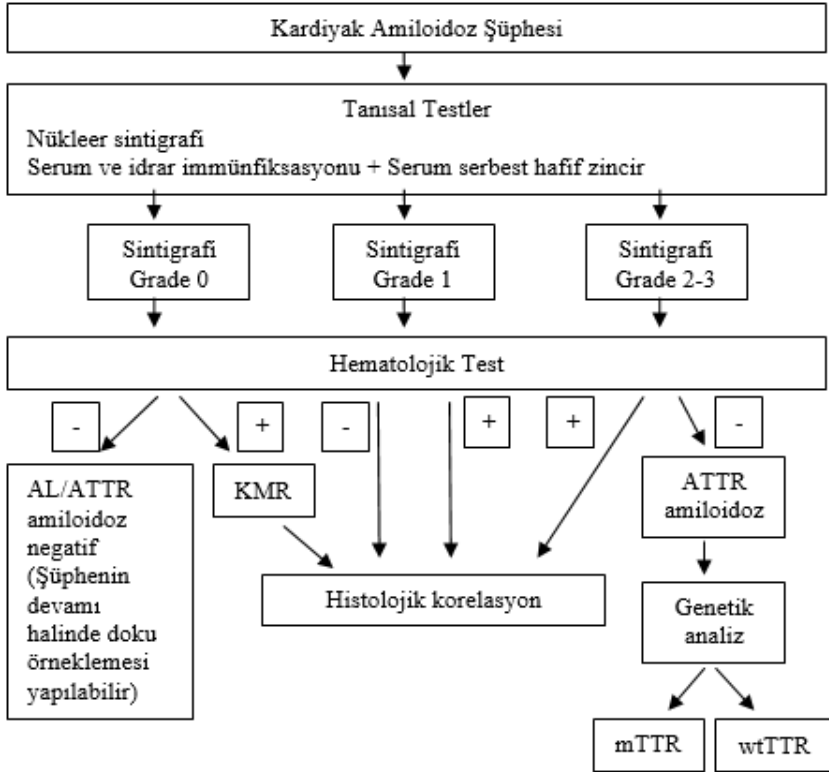
Grade 0, kardiyak ATTR amiloidozunu desteklememektedir. Grade1 miyokardiyal tutulum, ATTR amiloidozu yönünden belirsiz/şüpheli olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, non-ATTR amiloidozun dışlanması (serum ve idrar immünofiksasyonu, serbest hafif zincir analizi, doku örneklemesi gibi yöntemlerle) gerekmektedir. Ayrıca tanının güvenilirliği için klinik bulguların yanı sıra ekokardiyografik ve MR görüntüleme bulgularının birlikte yorumlanması gerekmektedir. Grade 2-3 miyokardiyal tutulum ATTR kardiyak amiloidozunu kuvvetle destekler niteliktedir. Ancak AL amiloidozlu hastaların bir kısmında yine 2.ve 3. derece izleyici alımı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, ATTR amiloidozda bir monoklonal gamapatinin birlikteliği de mümkündür (Ruberg et al., 2019). Bu nedenle, nükleer sintigrafik görüntülemeler AL amiloidozu dışlayacak şekilde yorumlanmamalıdır ve monoklonal protein taraması, tanısal süreçte nükleer sintigrafiye eşlik ederek AL amiloidozu dışlamalıdır.

Yakın zamana kadar, birinci ve üçüncü saat planar görüntülerden elde edilen kalp / kontralateral toraks (H/CL) sayım oranının kardiyak ATTR amiloidozu tanısında kullanılması öneriliyordu (Dorbala,Cuddy & Falk, 2020). Anterior planar görüntülerde kalp bölgesini içine alarak çizilen ilgi alanı (ROI) sayımının simetrik olarak kontralateral toraksta çizilen ROI sayımına oranının  $(H/CL) \geq 1,5$  olması tanısal kabul ediliyordu. Ayrıca üçüncü saatte  $H/CL$  oranının  $> 1,3$  olmasının ATTR

amiloidozunu desteklediği kabul ediliyordu. Ancak H/CL oranının belirlenmesindeki birtakım sınırlılıklar nedeniyle (örn. kan havuzu aktivitesi, sternal/kostal tutulum vb.) rutinde kullanılması artık önerilmemektedir (Benz et al, 2025).

Kardiyak ATTR amiloidozda tanısal süreç şema 1’de verilmiştir. Şemadan da anlaşılacağı gibi; nükleer sintigrafide grade 2-3 bir tutulum monoklonal gamapatinin yokluğunda ATTR amiloidozu tanısı koydurur. Ancak grade 2-3 tutulum gamapati ile birlikte olduğunda doku örneklemesi gerekir. Aynı şekilde nükleer sintigrafi grade 1 tutulum olduğunda gamapati olsun veya olmasın, doku örneklemesi gerekmektedir. Nükleer sintigrafi grade 0 olduğu durumlarda gamapati varsa yine doku örneklemesine gidilmesi; gamapati yoksa ve klinik şüphe devam ediyorsa tetkiklerin gözden geçirilmesi/tekrarı önerilir.

### *Şema-1 Kardiyak Transtiretin Amiloidozda Tanısal Süreç*



### **Duyarlılık / Özgüllük**

Kemik ajanlarıyla yapılan kardiyak sintigrafik görüntüleme, monoklonal gamapatinin negatif olması durumunda, kardiyak ATTR amiloidozun tanısını koymada yüzde yüze yakın duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (Gillmore et al., 2016). Gamapatinin varlığında duyarlılık yüksek kalmakla birlikte, özgüllük belirgin düşmektedir. Ayrıca erken ATTR amiloidozda ve bazı genetik varyasyonlarda kardiyak tutulum düşük olduğundan bu durumlarda duyarlılık düşebilmektedir (Musumeci et al., 2020). Genel olarak kemik sintigrafisi, ATTR amiloidozun tanısında ve AL amiloidozdan ayırımında oldukça başarılıdır.

## Potansiyel Tuzaklar

Görüntü yorumlamada, yanlış tanıya sebebiyet verebilecek bazı tuzak durumlar mevcut olabilir. Bu durumlar, görüntülerin yanlış pozitif ya da yanlış negatif olarak yorumlanmasına sebep olabilir. SPECT/CT füzyon görüntülemesinin eklenmesi, yanlış pozitif vakaların büyük çoğunluğunu ortadan kaldırarak testin tanısal doğruluğunu artırmıştır (Al Taha et al., 2023). Ancak yine de olası tuzaklara karşı dikkatli olmak gerekmektedir. Yanlış pozitiflikler ve yanlış negatiflikler tablo 3’te özetlenmiştir.

### Yanlış Pozitiflikler

- Rezidüel kan havuzu aktivitesi : Rezidüel kan havuzu aktivitesi yanlış pozitif yorumlamaya sebep olan en sık sebeptir. Kan havuzu aktivitesi, 99mTc-PYP ve benzeri kemik ajanlarının enjeksiyonu sonrası intrakardiyak boşluklarda persistan radyoaktiviteye bağlı olarak miyokardiyal tutulum ile karışabilir ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu durum özellikle erken planar görüntülerde belirgindir. Geç faz (1–3 saat) görüntüleme ve SPECT/SPECT-CT kullanımı, kan havuzu aktivitesinin miyokarddan ayrımını sağlayarak özgüllüğü artırır ve yanlış pozitifliği azaltır (Khor et al., 2023).
- Akut / subakut miyokard enfarktüsü : Geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı nekrotik veya kalsifiye odaklar, 99mTc-PYP tutulumuna yol açarak transtiretin amiloidozu ile uyumlu diffüz miyokardiyal tutulumu taklit edebilir. Ancak enfarktüs kaynaklı tutulum tipik olarak segmental ve koroner arter dağılımı ile sınırlıdır. Bu nedenle, SPECT/SPECT-CT kullanımı ile fokal tutulumun ayırt edilmesi, klinik öykü ve ek görüntüleme yöntemleriyle korelasyonu, yanlış pozitifliği azaltmada önemlidir (Khor et al., 2023).

- Kemik süperpozisyonu : Sternal/kostal fraktürler, çeşitli kemik patolojileri kardiyak bölgede artmış aktiviteye sebep olarak planar görüntülerde yanlış pozitifliğe sebep olabilir. SPECT/CT görüntülerle bu durumların ekarte edilmesi gerekir.
- Hidroksiklorokin ilişkili toksisite : Uzun süreli klorokin kullanımı, myokard hücrelerinde yapısal ve metabolik değişiklikler oluşturarak kemik ajanlarının myokardda tutulumuna sebep olup yanlış pozitifliğe yol açabilir. Bu hastalarda, endomiyokardiyal biyopside amiloidoz yerine klorokin toksisitesi lehine (vakuollü myositler vb.) değişiklikler bulunur (Wakfie-Corich et al., 20219, (Chang et al., 2018).
- ATTR dışı kardiyak amiloidozlara ait tutulum : AL amiloidoz, Kalıtsal apolipoprotein amiloidozları , AA amiloidoz gibi.
- Hipertrofik kardiyomyopati : Hipertrofik kardiyomyopati gibi yapısal kalp hastalıklarında, doku değişiklikleri ve mikromineral birikimler, kemik-avid ajanların lokal bağlanması zemin hazırlayabilir (Chimenti et al., 2021).
- Demir (Fe) infüzyonu (Lades et al., 2022).

#### Yanlış negatiflikler

- Erken görüntüleme,
- Erken evre ATTR amiloidoz (daha az amiloid yükü),
- Genetik varyantlar (Phe64Leu gibi) (Verheyen et al., 2022).

**Tablo- 3 Yanlış Pozitiflikler ve Yanlış Negatiflikler**

| <b>Yanlış Pozitiflikler</b>          | <b>Yanlış Negatiflikler</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| Rezidüel kan havuzu aktivitesi       | Erken görüntüleme           |
| Akut / subakut miyokard enfarktüsü   | Erken evre ATTR amiloidoz   |
| Kemik süperpozisyonu                 | Genetik varyantlar          |
| Hidroksiklorokin ilişkili toksisite  |                             |
| ATTR dışı kardiyak amiloidozlara ait |                             |
| Hipertrofik kardiyomyopati           |                             |
| Demir (Fe) infüzyonu                 |                             |

### **Kardiyak Amiloidozda Diğer Radyonüklid Görüntüleme Yöntemleri**

Kardiyak transtiretin amiloidozun(ATTR-CM) non-invaziv tanısında kemik afiniteli ajanlara alternatif radyonüklid yöntemler araştırılmış, özellikle PET tabanlı görüntüleme ajanları ön plana çıkmıştır (Sperry et al., 2021),(Tingen et al, 2023). Bu ajanlar, amiloid fibrillerine veya transtiretin agregatlarına bağlanabilmeleri sayesinde, miyokardiyal amiloid yükünün değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

<sup>18</sup>Flor etiketli sodyum florür (<sup>18</sup>F-NaF) ile yapılan PET görüntülemenin, ATTR için iyi tanısal doğruluk gösterdiği ve AL amiloidozdan ayırımında kullanılabileceği gösterilmiştir (Martineau et al., 2021), (Morgenstern et al., 2018).

<sup>18</sup>F-florbetaben ve <sup>18</sup>F-florbetapir gibi amiloid-bağlayıcı PET ligandları, hem ATTR hem de AL amiloidoz olgularında miyokardiyal tutulumu gösterebilmiş; özellikle florbetaben PET çalışmaları, geç fazda yapılan dinamik veya kinetik analizlerle AL

ve ATTR alt tiplerini ayırt etmede anlamlı bulunmuştur (Sperry et al., 2021), (Shih et al., 2024).

11C-Pittsburgh Compound-B (11C-PiB), kardiyak amiloidoz tanısında kullanılabilecek bir başka PET ajanı olup, myokardiyal 11C-PiB alımının ATTR'li hastalarda AL'li hastalara kıyasla daha düşük olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Hong et al., 2025).

124I-evuzamitide, amiloid fibrillerin elektronegatif yüzeylerine bağlanmak için geliştirilen yenilikçi bir radyoizleyicidir. Bu ligand, ATTR ile AL alt tiplerini ayırmada başarılı sonuçlar sunmuş, ayrıca kardiyak amiloid yükünü ölçmede umut verici performans göstermiştir (Clerc et al., 2023).

Genel olarak, PET temelli görüntüleme yöntemleri kardiyak amiloidoz tanısında ve subtip ayırımında kullanılabilir; ancak standardizasyon eksikliği, radyofarmakon erişilebilirliği, kısa yarı ömürlü izotoplar ve yüksek maliyet gibi faktörler klinik yaygınlaşmayı sınırlamaktadır (Tingen et al., 2023). Bununla birlikte, çok merkezli çalışmaların artması ve yeni ligandların geliştirilmesiyle, PET tabanlı radyonüklid görüntüleme yöntemlerinin kardiyak amiloidoz tanısında gelecekte tamamlayıcı bir rol üstlenmesi beklenmektedir.

Amiloidozda amiloid fibrillerin otonom sinir sisteminde birikimi otonomik disfonksiyonlara yol açar. Noordzij ve arkadaşları (Noordzij et al., 2012), 123I-metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) sintigrafisinin miyokardiyal sempatik innervasyonu değerlendirmedeki tanısal ve prognostik değerini incelemiştir. Çalışmada, amiloid infiltrasyonuna bağlı azalmış MIBG tutulumunun miyokardiyal denervasyonu yansıttığı; ventrikül disfonksiyonu, aritmi riski ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, 123I-MIBG sintigrafisi kardiyak

amiloidozda tanı, risk belirleme ve hastalık progresyonunun izlenmesinde değerli bir tamamlayıcı yöntem olarak vurgulanmıştır.

## **Kardiyak ATTR Amiloidozda Nükleer Tıp Görüntüleme Alanındaki Güncel Gelişmeler**

Son yıllarda ATTR-CM'nin non-invaziv tanısında nükleer tıp teknikleri, özellikle 99mTc-PYP ve benzeri kemik afiniteli radyofarmakonların kullanılmasıyla önemli ilerlemeler göstermiştir. Güncellenmiş uluslararası konsensüs belgeleri, tanısal duyarlılığı artırmak amacıyla görüntüleme protokollerinin standardizasyonunun önemini vurgulamakta; özellikle 3 saatlik geç çekim zamanlarının yanlış pozitiflikleri azaltabileceğini ve SPECT/CT entegrasyonu sayesinde kan havuzu aktivitesi ile komşu doku etkilerinin minimize edilebileceğini belirtmektedir (Wang et al., 2025).

Yapay zekâ tabanlı yaklaşımlar, özellikle derin öğrenme (deep learning) temelli otomatik segmentasyon sistemleri aracılığıyla, görsel değerlendirme ve kişi bağımlılığını azaltarak tanısal performansta yeni bir dönem başlatmıştır. Bu yöntemlerle elde edilen volumetrik metrikler -örneğin Cardiac Pyrophosphate Activity (CPA), Volume of Involvement (VOI) ve Target-to-Background Ratio (TBR)- geleneksel H/CL oranına kıyasla daha yüksek Area Under Curve (AUC) (ROC analizinde tanısal doğruluk göstergesi) değerleri sunarak, hem tanısal hem de prognostik doğrulukta belirgin iyileşmeler sağlamıştır (Miller et al., 2024).

Ayrıca çok merkezli yapay zekâ destekli planar sintigrafi modelleri farklı radyofarmakonlar (PYP, DPD, HDP, MDP) arasında AUC > 0.95 düzeyinde performans göstermiş ve gözlemci değişkenliğini azaltma potansiyeli ortaya koymuştur (Salimi et al., 2025).

Yamashita ve arkadaşlarının (Yamashita et al., 2025) yaptığı çalışmada, Tc99m-PYP ile Tl-201'in (Talyum-201) eş zamanlı görüntülediği dual-izotop SPECT yöntemiyle tanımlanan miyokard/kavite (M/C) oranı, transtiretin kardiyak amiloidozda tanısal doğruluğu artıran yenilikçi bir parametre olarak değerlendirilmiştir. M/C oranı, H/CL oranına kıyasla daha yüksek özgüllük ve tekrarlanabilirlik göstermiş; özellikle sınırda veya şüpheli olguların doğru sınıflandırılmasında üstün bulunmuştur. Bu bulgular, dual-izotop SPECT temelli M/C oranının, kardiyak amiloidoz sintigrafisinde planar yöntemlerin yerini alabileceğini, üç boyutlu ve standardize edilebilir bir ölçüt olarak klinik uygulamaya girebileceğini göstermektedir.

Bu gelişmeler, nükleer tıpta paradigmatik bir dönüşümü temsil etmekte; yalnızca tanısal doğruluktan ziyade amiloid yük nicelleştirmesi, tedavi yanıt izlemi ve risk sınıflandırması gibi ileri uygulama hedeflerine yönelmektedir. Gelecekte, bu metodolojilerin çok merkezli validasyonlarının tamamlanması, kantitatif metriklerin klinik karar süreçlerine entegrasyonu ve yapay zekâ sistemlerinin klinik uyum süreçlerinin netleştirilmesi ile birlikte, nükleer tıpta kardiyak ATTR amiloidozun tanı ve izleminde yeni standardizasyon paradigmasının oluşması beklenmektedir.

## **Sonuç**

Kardiyak transtiretin amiloidozda sintigrafik görüntüleme, non-invaziv ve yüksek özgüllüğe sahip bir tanı yöntemi olarak klinik pratikte biyopsiye güçlü bir alternatif haline gelmiştir. Tc-99m işaretli fosfat bileşikleriyle yapılan kemik sintigrafisi, uygun hematolojik değerlendirme ile birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu artırmakta ve erken tanıya olanak sağlamaktadır. Monoklonal protein varlığında AL amiloidozun dışlanması önemini korurken, gelişmekte olan kantitatif analiz teknikleri gelecekte tanısal güvenilirliği daha da güçlendirecektir.

## Kaynakça

Rahşan Kamiloğlu, & Yeşim Kurtaiş Gürsel. (2003). AMYLOIDOSIS. *Archives of Rheumatology*, 18(1), 042–048. Retrieved from <https://archivesofrheumatology.org/index.php/pub/article/view/101>

Pişkinpaşa S, Dede F (2013). Sekonder Amiloidozis. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics*, 6.3: 45-9.

Muchtar, E., Dispenzieri, A., Magen, H., Grogan, M., Mauermann, M., McPhail, E. D., Kurtin, P. J., Leung, N., Buadi, F. K., Dingli, D., Kumar, S. K., & Gertz, M. A. (2021). Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *Journal of internal medicine*, 289(3), 268–292. <https://doi.org/10.1111/joim.13169>

Carroll, A., Dyck, P. J., de Carvalho, M., Kennerson, M., Reilly, M. M., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2022). Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 93(6), 668–678. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327909>

Gertz M. A. (2017). Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *The American journal of managed care*, 23(7 Suppl), S107–S112.

Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M., Basso, C., Brucato, A., Burazor, I., Caforio, A. L. P., Damy, T., Eriksson, U., Fontana, M., Gillmore, J. D., Gonzalez-Lopez, E., Grogan, M., Heymans, S., Imazio, M., Kindermann, I., Kristen, A. V., Maurer, M. S., Merlini, G., ... Linhart, A. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European journal of heart failure*, 23(4), 512–526. <https://doi.org/10.1002/ehhf.2140>

Slaven, S., Raymer, D. S., & Mestroni, L. (2024). The electrocardiographic signature of variant transthyretin amyloidosis. *International journal of cardiology*, 398, 131442. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131442>

Ng, P. L. F., Lim, Y. C., Evangelista, L. K. M., Wong, R. C. C., Chai, P., Sia, C. H., Loi, H. Y., Yeo, T. C., & Lin, W. (2022). Utility and pitfalls of the electrocardiogram in the evaluation of cardiac amyloidosis. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 27(4), e12967. <https://doi.org/10.1111/anec.12967>

Ünal Kocabaş G, Kocabaş U, Gültekin N. Kardiyak Amiloidoz; Patofizyoloji, Teşhis ve Tedavi. Gültekin N, editör. İnfiltratif Kardiyomiyopatiler, Lizozomal Depo Hastalıkları, Mitokondriyal ve Genetik Mutasyonlara Bağlı Kardiyomiyopatiler. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.11-22.

Lundin, M., & Ugander, M. (2015). Kardiyak T1 ve ekstraselüler hacim (ECV) haritalamasının klinik faydası: kısa bir inceleme [Clinical benefits of cardiac T1 and extracellular volume (ECV) mapping: A brief review]. *İnovasyon, Ekim*(Kardiyoloji özel sayısı), 39–41. Siemens Türkiye.

Ruberg, F. L., & Maurer, M. S. (2024). Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA*, 331(9), 778–791. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0442>

Porcari, A., Fontana, M., & Gillmore, J. D. (2023). Transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiovascular research*, 118(18), 3517–3535. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac119>

Çavuşoğlu, Y., Özpelit, E., Çelik, A., İkitimur, B., Kayıkçioğlu, M., Tokgözoğlu, L., Tüfekçioğlu, O., & Yılmaz, M. B. (2019). Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and

therapy. Kardiyak amiloidoz: Tanı ve tedavide yenilikler. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir, 47(Suppl 2), 1–34. <https://doi.org/10.5543/tkda.2019.28035>

Kittleson, M. M., Maurer, M. S., Ambardekar, A. V., Bullock-Palmer, R. P., Chang, P. P., Eisen, H. J., Nair, A. P., Nativi-Nicolau, J., Ruberg, F. L., & American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology (2020). Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142(1), e7–e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>

Ak Sivrikoz, I., &Çavuşoğlu, Y. (2020). Transtiretin kardiyak amiloidozda kardiyak sintigrafi odaklı tanısal süreç [Cardiac scintigraphy-centered diagnostic process in transthyretin cardiac amyloidosis]. *Turk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 48(5), 514–521. <https://doi.org/10.5543/tkda.2020.90914>

Dorbala, S., Ando, Y., Bokhari, S., Dispenzieri, A., Falk, R. H., Ferrari, V. A., Fontana, M., Gheysens, O., Gillmore, J. D., Glaudemans, A. W. J. M., Hanna, M. A., Hazenberg, B. P. C., Kristen, A. V., Kwong, R. Y., Maurer, M. S., Merlini, G., Miller, E. J., Moon, J. C., Murthy, V. L., Quarta, C. C., ... Bourque, J. M. (2021). ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 14(7), e000029. <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000029>

Perugini, E., Guidalotti, P. L., Salvi, F., Cooke, R. M., Pettinato, C., Riva, L., Leone, O., Farsad, M., Ciliberti, P., Bacchi-Reggiani, L., Fallani, F., Branzi, A., & Rapezzi, C. (2005).

Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(6), 1076–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>

Ruberg, F. L., Grogan, M., Hanna, M., Kelly, J. W., & Maurer, M. S. (2019). Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(22), 2872–2891. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>

Dorbala, S., Cuddy, S., & Falk, R. H. (2020). How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC. Cardiovascular imaging*, 13(6), 1368–1383. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.015>

Benz, D. C., Flammer, A. J., Schwotzer, R., & Buechel, R. R. (2025). How to perform and interpret cardiac amyloidosis radionuclide imaging (CARI). *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 51, 102448. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2025.102448>

Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H., Merlini, G., Damy, T., Dispenzieri, A., Wechalekar, A. D., Berk, J. L., Quarta, C. C., Grogan, M., Lachmann, H. J., Bokhari, S., Castano, A., Dorbala, S., Johnson, G. B., Glaudemans, A. W., Rezk, T., Fontana, M., Palladini, G., Milani, P., ... Hawkins, P. N. (2016). Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, 133(24), 2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>

Musumeci, M. B., Cappelli, F., Russo, D., Tini, G., Canepa, M., Milandri, A., Bonfiglioli, R., Di Bella, G., My, F., Luigetti, M., Grandis, M., Autore, C., Perlini, S., Perfetto, F., & Rapezzi, C. (2020). Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting

Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 13(6), 1314–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.015>

Al Taha, Z., Alibazoglu, D., Sabbour, H., Romany, I., Alibazoglu, H., & Bokhari, S. (2023). Attacking the Achilles heel of cardiac amyloid nuclear scintigraphy: How to reduce equivocal and false positive studies. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 30(5), 1922–1934. <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03214-6>

Khor, Y. M., Cuddy, S. A. M., Singh, V., Falk, R. H., Di Carli, M. F., & Dorbala, S. (2023). 99mTc Bone-Avid Tracer Cardiac Scintigraphy: Role in Noninvasive Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Radiology*, 306(2), e221082. <https://doi.org/10.1148/radiol.221082>

Wakfie-Corich, C. G., Ramos López, N., Saiz-Pardo Sanz, M., Pérez Castejón, M. J., & Vilacosta, I. (2021). Not All Heart Uptakes on 99mTc-DPD Scintigraphy Are Amyloidosis: Chloroquine-Induced Cardiomyopathy. *Clinical nuclear medicine*, 46(4), e188–e189. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003387>

Chang, I. C. Y., Bois, J. P., Bois, M. C., Maleszewski, J. J., Johnson, G. B., & Grogan, M. (2018). Hydroxychloroquine-Mediated Cardiotoxicity With a False-Positive 99mTechnetium-Labeled Pyrophosphate Scan for Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 11(1), e007059. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007059>

Chimenti, C., Alfarano, M., Maestrini, V., Galea, N., De Vincentis, G., Verardo, R., Fedele, F., & Frustaci, A. (2021). False-positive bone scintigraphy denoting transthyretin amyloid in elderly hypertrophic cardiomyopathy. *ESC heart failure*, 8(4), 3387–3391. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13339>

Lades, G., Carpenet, H., Benoit, U., Aboyans, V., & Monteil, J. (2022). Tc-99m HMDP bone scintigraphy for cardiac amyloidosis diagnosis: A false positive case. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 29(4), 2051–2052. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02451-3>

Verheyen, N., Ungericht, M., Paar, L., Danninger, K., Schneiderbauer-Porod, S., Duca, F., Cherouny, B., Hoeller, V., Ablasser, K., Zach, D., Kolesnik, E., Kiblboeck, D., Frick, M., Bonderman, D., Dierneder, J., Ebner, C., Weber, T., & Pölzl, G. (2022). Diagnostic Accuracy of Bone Scintigraphy for the Histopathological Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis-A Retrospective Austrian Multicenter Study. *Biomedicines*, 10(12), 3052. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123052>

Sperry, B. W., Bock, A., DiFilippo, F. P., Donnelly, J. P., Hanna, M., & Jaber, W. A. (2021). Pilot Study of F18-Florbetapir in the Early Evaluation of Cardiac Amyloidosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 693194. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.693194>

Tingen, H. S. A., Tubben, A., van 't Oever, J. H., Pastoor, E. M., van Zon, P. P. A., Nienhuis, H. L. A., van der Meer, P., & Slart, R. H. J. A. (2023). Positron emission tomography in the diagnosis and follow-up of transthyretin amyloid cardiomyopathy patients: A systematic review. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 51(1), 93–109. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06381-3>

Martineau, P., Finnerty, V., Giraldeau, G., Authier, S., Harel, F., & Pelletier-Galarneau, M. (2021). Examining the sensitivity of 18F-NaF PET for the imaging of cardiac amyloidosis. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of*

Nuclear Cardiology, 28(1), 209–218.  
<https://doi.org/10.1007/s12350-019-01675-2>

Morgenstern, R., Yeh, R., Castano, A., Maurer, M. S., & Bokhari, S. (2018). 18Fluorine sodium fluoride positron emission tomography, a potential biomarker of transthyretin cardiac amyloidosis. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 25(5), 1559–1567.  
<https://doi.org/10.1007/s12350-017-0799-x>

Shih, Y. C., Tzeng, B. H., Tsai, M. C., Yu, Y. B., Shiau, Y. C., Wang, S. Y., & Wu, Y. W. (2024). 18F-Florbetaben PET/CT for the Diagnosis and Subtyping of Cardiac Amyloidosis: A Case Series and Review of the Literature. *Acta Cardiologica Sinica*, 40(5), 635–643.  
[https://doi.org/10.6515/ACS.202409\\_40\(5\).20240617D](https://doi.org/10.6515/ACS.202409_40(5).20240617D)

Hong, Z., Spielvogel, C. P., Xue, S., Calabretta, R., Jiang, Z., Yu, J., Kluge, K., Haberl, D., Nitsche, C., Grünert, S., Hacker, M., & Li, X. (2025). Enhanced diagnostic and prognostic assessment of cardiac amyloidosis using combined 11C-PiB PET/CT and 99mTc-DPD scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 52(9), 3321–3332.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-025-07157-7>

Clerc, O. F., Cuddy, S. A. M., Robertson, M., Vijayakumar, S., Neri, J. C., Chemburkar, V., Kijewski, M. F., Di Carli, M. F., Bianchi, G., Falk, R. H., & Dorbala, S. (2023). Cardiac Amyloid Quantification Using 124I-Evuzamitide (124I-P5+14) Versus 18F-Florbetapir: A Pilot PET/CT Study. *JACC. Cardiovascular imaging*, 16(11), 1419–1432. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.07.007>

Noordzij, W., Glaudemans, A. W., van Rheenen, R. W., Hazenberg, B. P., Tio, R. A., Dierckx, R. A., & Slart, R. H. (2012). (123)I-Labelled metaiodobenzylguanidine for the evaluation of cardiac sympathetic denervation in early stage amyloidosis.

European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 39(10), 1609–1617. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2187-8>

Wang, S. Y., Huang, Y. H., Chen, Y. C., Tsai, C. H., Ko, C. L., Lin, Y. H., Chen, W. J., Yu, W. C., Hu, L. H., Hou, J. U., Su, T. P., Lee, T. Y., Cheng, M. F., & Wu, Y. W. (2025). 2025 Update Consensus of <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate Scintigraphy in the Transthyretin Cardiac Amyloidosis from the Taiwan Society of Cardiology and the Society of Nuclear Medicine of the Republic of China. *Acta Cardiologica Sinica*, 41(1), 55–71. [https://doi.org/10.6515/ACS.202501\\_41\(1\).20241027A](https://doi.org/10.6515/ACS.202501_41(1).20241027A)

Miller, R. J. H., Shanbhag, A., Michalowska, A. M., Kavanagh, P., Liang, J. X., Builoff, V., Fine, N. M., Dey, D., Berman, D. S., & Slomka, P. J. (2024). Deep Learning-Enabled Quantification of <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphate SPECT/CT for Cardiac Amyloidosis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 65(7), 1144–1150. <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.267542>

Salimi, Y., Shiri, I., Mansouri, Z., Sanaat, A., Hajianfar, G., Hervier, E., Bitarafan, A., Caobelli, F., Hundertmark, M., Mainta, I., Gräni, C., Nkoulou, R., & Zaidi, H. (2025). Artificial intelligence-based cardiac transthyretin amyloidosis detection and scoring in scintigraphy imaging: multi-tracer, multi-scanner, and multi-center development and evaluation study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 52(7), 2513–2528. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07117-1>

Yamashita, S., Nakajima, K., Kitano, T., Kato, H., Yoneyama, T., Yamamoto, H., & Yokoyama, K. (2025). Myocardium-to-cavity ratio derived from simultaneous <sup>99m</sup>Tc-PYP/<sup>201</sup>Tl dual-isotope SPECT imaging to differentially diagnose

transthyretin cardiac amyloidosis. EJNMMI reports, 9(1), 22.  
<https://doi.org/10.1186/s41824-025-00255-7>

# **PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSONİZM SPEKTRUMUNDA <sup>123</sup>I-İOFLUPAN (DAT SPECT) GÖRÜNTÜLEME**

**ENES YERDEŞ<sup>1</sup>**

## **Giriş**

Parkinson hastalığı (PD), substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöron kaybı ve bunun sonucunda striatal dopamin düzeylerindeki azalma ile karakterize, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (Balestrino & Schapira, 2020). Motor bulgular arasında bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postüral instabilite yer alırken; depresyon, kognitif bozulma, otonom disfonksiyon ve uyku bozuklukları gibi non-motor belirtiler hastalığın seyrine eşlik eder (Leite Silva ve ark., 2023). Bununla birlikte, PD'ye benzer tablo oluşturan çok sayıda atipik parkinsonizm sendromunun varlığı tanısal süreci güçleştirmektedir.

Günümüzde dopamin taşıyıcı (DAT) görüntüleme, dopaminerjik sistem bütünlüğünün değerlendirilmesinde önemli bir nükleer tıp yöntemi olarak öne çıkmaktadır. <sup>123</sup>I-ioflupan (DAT

---

<sup>1</sup> Arş.Gör.Dr.Enes YERDEŞ, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD, 0000-0001-8990-2438

SPECT, DaTSCAN™) ile yapılan SPECT, presinaptik dopaminerjik uçlardaki DAT dağılımını göstererek dejeneratif ve non-dejeneratif parkinsonizm ayırımında yüksek tanısal değer sunar. Özellikle klinik olarak belirsiz olgularda, erken dönem parkinsonizmlerinde ve tedavi yaklaşımının planlanmasında DAT SPECT değerlendirmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Ayrıca, bu görüntüleme yöntemi Parkinsonizm spektrumundaki farklı alt grupların nörobiyolojik temellerini anlamaya da katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla DAT SPECT bulgularının, klinik değerlendirme ve diğer görüntüleme/biyobelirteçlerle entegratif yorumlanması, tanısal doğruluğu ve hasta yönetimine katkısı artırır.

Bu bölümde DAT'ın nörobiyolojik özellikleri, DAT SPECT'in temel prensipleri, görüntüleme protokolü ve Parkinsonizm spektrumundaki olgularda klinik kullanım alanları sistematik biçimde ele alınacaktır. Ayrıca dopaminerjik dejenerasyon paternlerinin farklı parkinsonizm alt tiplerinde gösterdiği değişkenlik de tartışılarak, DAT SPECT görüntülemenin tanısal katkıları bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilecektir.

### **Dopamin Taşıyıcısının Nörobiyolojisi ve Patofizyolojisi**

DAT, nigrostriatal dopaminerjik nöronların sinaptik uçlarında yoğun olarak bulunan bir transmembran proteindir. Bunun yanı sıra anterior singulat korteks, amigdala ve orta beyin gibi bölgelerde de bulunur; ancak kortikal alanlarda oldukça düşük düzeydedir (Piccini, 2003). DAT, sinaptik aralığa salınan dopamini yeniden nöron içine alarak, veziküler monoamin taşıyıcısı 2 (VMAT2) aracılığıyla sinaptik veziküllere geri paketlenmesini sağlar. Böylece dopamin yeniden salınabilir hale getirilir (Booij & Kemp, 2008).

DAT, sinaptik dopamin düzeylerinin dengelenmesinde temel bir rol oynar. Bu mekanizma hem normal fizyolojik süreçlerde hem

de PD'lerde uygulanan levodopa tedavisi sırasında sinaptik dopaminin düzenlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. DAT ekspresyonu, internalizasyon süreçleri, mRNA düzeyinde regülasyon ve fosforilasyon durumları tarafından kontrol edilir. Sağlıklı bireylerde DAT ekspresyonu yaşla birlikte azalır (Kaasinen ve ark., 2015).

Klinik olarak, DAT yoğunluğundaki azalma nigrostriatal dopaminerjik dejenerasyonun erken bir göstergesidir. Bu nedenle, DAT SPECT görüntüleme PD'yi non-dejeneratif tremor veya ilaç kaynaklı parkinsonizm gibi dopaminik dejenerasyon içermeyen durumlardan ayırmada önemli bir araç olarak kullanılmaktadır (Brooks, 2016).

### **I-123 FP-CIT (DAT SPECT, DaTSCAN™) Radyofarmasötiği**

DAT SPECT incelemelerinde I-123 ile işaretlenmiş iki farklı radyofarmasötik kullanılabilmekle birlikte (I-123 FP-CIT ve I-123  $\beta$ -CIT), güncel klinik pratikte şüpheli parkinsoniyen sendromlarda presinaptik dopaminerjik nöronal bütünlüğün değerlendirilmesi amacıyla hem FDA hem de EMA onayına sahip tek ajan I-123 FP-CIT'tir. Kimyasal adı N-(3-Fluoropropyl)-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-[123I]iodophenyl)nortropane olan bu radyofarmasötik, (DAT) yüksek affinitesi sayesinde nigrostriatal dopaminerjik sistemin fonksiyonel bütünlüğünü gösterir. Yetişkin hastalarda önerilen aktivite 110–250 MBq olup, bu doz aralığı uluslararası kılavuzlar (EANM/SNMMI) ile uyumludur (Morbelli ve ark., 2020).

### **Görüntüleme Protokolleri ve Yorumlama Yöntemleri**

**Kontrendikasyonlar:** DAT SPECT uygulaması; gebelik, etken maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılık ve çekim sırasında gerekli süre boyunca hareketsiz kalamayacak hastalarda kontrendikedir.

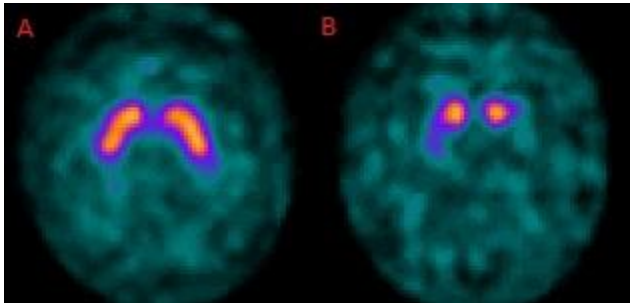
**Hasta Hazırlığı:** Görüntüleme öncesi ayrıntılı klinik değerlendirme yapılmalı ve şu bilgiler mutlaka kaydedilmelidir:

- Hastanın motor semptomları ve baskın etkilenen taraf (sağ/sol)
- Kullanmakta olduğu ilaçlar ve son alım zamanları
- Yakın dönemde geçirilmiş kafa travması, inme, psikiyatrik hastalık, epilepsi veya tümör öyküsü
- Madde (ilaç veya uyuşturucu) kullanım geçmişi
- Son dönemde yapılan BT, MRG, PET veya SPECT incelemeleri

**İlaç Etkileşimleri:** DAT'a bağlanmayı etkileyebilecek ilaçlar, ilgili hekim onayıyla ve güvenli olduğu takdirde, görüntülemeden en az beş yarı ömür önce kesilmelidir. Bu ilaçlar arasında şunlar yer alır: amoksapin, amfetamin, benztropin, bupropion, buspiron, sitalopram, kokain, mazindol, metamfetamin, metilfenidat, paroksetin, fentermin, fenilpropanolamin, selegilin ve sertralin (Chahid ve ark., 2023).

**Şekil 1.** A) Normal DAT SPECT görüntüsü; kaudat ve putamende simetrik DAT tutulumu izlenmektedir.

B) Anormal DAT SPECT görüntüsü; Parkinson hastasında, solda daha belirgin olmak üzere bilateral putaminal DAT tutulumunda azalma mevcuttur.



**Kaynak:** Yazar tarafından oluşturulmuştur.

## **DAT SPECT KULLANIM ALANLARI**

### **Parkinson hastalığı**

PD, motor ve non-motor belirtilerin değişken kombinasyonlarıyla seyreden, erken evrede klinik olarak diğer parkinsonizm nedenleriyle kolaylıkla karışabilen bir nörodejeneratif hareket bozukluğudur. Bu nedenle nigrostriatal dopaminerjik dejenerasyonun objektif olarak gösterilebilmesi, özellikle başlangıç döneminde ve belirsiz sunumlu olgularda tanısal doğruluğu önemli ölçüde artırır.

DAT SPECT, presinaptik DAT dağılımını değerlendirerek PD için karakteristik olan posterior putamende belirgin, asimetrik tutulum kaybını ortaya koyar. Bu tipik patern; PD'yi esansiyel tremor (ET), ilaç ilişkili parkinsonizm ve diğer non-dejeneratif hareket bozukluklarından ayırmada yüksek tanısal değer sağlar. Özellikle tremor-dominant veya hafif motor bulgularla başvuran hastalarda DAT SPECT, tanısal belirsizliği azaltan kritik bir yardımcı yöntemdir.

MRG, iskemik, inflamatuvar veya neoplastik süreçlerin dışlanması yararlı olmakla birlikte dopaminerjik fonksiyon hakkında bilgi sağlamaz (Pagano, Niccolini & Politis, 2016). <sup>18</sup>F-FDG PET ise PD ile atipik parkinson sendromları arasındaki metabolik farklılıkları ortaya koyarak DAT SPECT'in tamamlayıcı bir bileşeni olarak klinik değeri artırır. DAT SPECT ise presinaptik dopaminerjik kaybı doğrudan göstermesi nedeniyle dejeneratif parkinsonizmlerin doğrulanmasında öne çıkan spesifik bir görüntüleme yöntemidir (Meyer ve ark., 2017).

Güncel nörogörüntüleme kılavuzları, klinik olarak belirsiz parkinsonizmlerde, tremor ayırıcı tanısında ve tedavi stratejisini etkileyebilecek olgularda DAT SPECT kullanımını desteklemektedir. Yöntem ayrıca hastalık şiddeti ve ilerleme hızı ile

ilişkili biyolojik belirteçler sunarak klinik gidişat hakkında ek bilgiler sağlayabilir.

Tsang & Walker (2023) tarafından 455 hastayı kapsayan geniş serili bir çalışmada, DAT SPECT görüntülemesinin, klinik olarak belirsiz parkinsonizm olgularında tanıyı desteklemede ve hasta yönetimini yönlendirmede değerli bir araç olduğu gösterilmiştir. Çalışmada, klinisyenlerin ön tanıları ile DAT SPECT sonuçları arasında makul düzeyde bir uyum bulunmuş; ancak tedavi planlarının genellikle görüntüleme sonucunu takiben hemen başlatılmadığı belirtilmiştir. Bu gecikmenin, yalnızca görüntüleme bulgularına değil, aynı zamanda hastalığın şiddeti, klinik etkilenim ve hasta özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yazarlar, DAT SPECT'in hasta sonuçlarına (özellikle yaşam kalitesi ve semptom kontrolü) etkisini değerlendiren daha kapsamlı prospektif çalışmaların gerekliliğini vurgulamışlardır.

Isaacson ve ark. (2021) tarafından yapılan prospektif olgu serisinde; DAT SPECT görüntülemenin nörodejeneratif sinir sistemi hastalığı (NSDD) varlığını belirlemede çeşitli klinik durumlarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Özellikle erken ve hafif semptomları olan, levodopaya yetersiz yanıt veren, belirgin aksiyon tremoru veya ilaç kaynaklı parkinsonizmi olan hastalarda, ayrıca alt ekstremitte ağırlıklı veya atipik parkinsonizm tablolarında faydalı bulunmuştur. Ayrıca, 3–5 yıldır PD tanısı olup klinik progresyon göstermeyen hastalarda da DAT SPECT'in altta yatan NSDD'yi ortaya koymada yararlı olduğu belirtilmiştir. Toplam 201 klinik olarak şüpheli NSDD hastasında yapılan incelemede: %58,7'sinde DAT SPECT anormal,%37,8'inde normal ve %3,5'inde belirsiz bulunmuştur. DAT SPECT sonucuna göre hastaların %39,8'inde klinik tanı, %70,1'inde ise tedavi yaklaşımı değiştirilmiştir.

Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) adlı uluslararası veri tabanında yer alan 196 PD olgusunun iki yıllık

izleminde Najmi ve ark. (2025) tarafından yapılan çalışmada, azalmış DAT SPECT tutulumu, daha belirgin motor bulgular, hastalığın ileri evreleri ve azalmış günlük yaşam bağımsızlığı ile anlamlı biçimde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca diskinezi gelişen hastalarda, özellikle putamen ve kaudat çekirdekte daha düşük DAT bağlanması saptanmıştır. Bu ilişki, hastalar ilaç etkisi altında olsun ya da olmasın değişmemiştir.

Sonuç olarak, DAT SPECT yalnızca tanısal bir yöntem değil, aynı zamanda hastalığın ilerlemesini ve semptom şiddetini nesnel olarak değerlendirmeye olanak tanıyan bir biyobelirteçtir. Bulgular, DAT SPECT'in PH'nın klinik izleminde önemli bir araç olduğunu göstermektedir.

### **Lewy cisimcikli demans**

Lewy cisimcikli demans (LCD), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif demans tipidir. Tanı, dikkat ve bilişsel dalgalanmalar, görsel halüsinasyonlar, REM uykusu davranış bozukluğu ve parkinsonizm gibi temel klinik bulgulara dayanır (Outeiro ve ark., 2019).

LCD'de DAT SPECT genellikle posterior putamende belirgin DAT kaybı ve çoğu zaman asimetric bir tutulum azalması gösterir; bununla birlikte, LCD'deki DAT azalması parkinsonizm şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir ve bazı olgularda PD kadar belirgin veya ağır putaminal tutulum kaybı görülmeyebilir. LCD'nin erken ve doğru tanısı, tedavi yönetiminde özellikle nöroleptik duyarlılığı ve yaşam süresi farklılıkları açısından klinik olarak büyük önem taşır (Walker ve ark., 2015).

Güncel yapılan bir sistematik derlemede, dopaminerjik görüntüleme kullanılarak LCD tanısına ilişkin 59 çalışmadan veriler toplanmış ve bulgular, DAT görüntülemenin LCD'yi Alzheimer hastalığı gibi diğer demans tiplerinden ayırt etmede yüksek doğruluk

sağladığını göstermektedir. Bununla birlikte, FTD, PSP ve CBD gibi diğer nörodejeneratif parkinsonizm sendromlarında yarı nicel DAT ölçümleri LCD'den kesin ayırım yapmada yetersiz kalmaktadır. DAT SPECT tutulum paternlerinin incelenmesi, özellikle putamen ve kaudat nükleus düzeyinde, PD ile LCD'nin ayrımında ek bilgiler sunmaktadır. Ayrıca, DAT görüntüleme miyokard MIBG sintigrafisi, beyin perfüzyon SPECT ve  $^{18}\text{F}$ -FDG PET ile birlikte kullanıldığında tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü artırmaktadır. Derlemede ayrıca prodromal LCD olgularında dopaminerjik görüntülemenin erken tanı potansiyeli vurgulanmış, ancak çalışmalar arasındaki heterojenite nedeniyle meta-analiz yapılmamıştır. Sonuç olarak, dopaminerjik sintigrafik görüntüleme LCD tanısında etkili bir biyogösterge olup, daha ileri nicel yöntemlerle hastalığın seyrini öngörmede gelecekteki araştırmalar için önemli bir temel oluşturmaktadır (Jreige ve ark., 2023).

Thomas ve ark. (2017) tarafından yapılan bu çalışma, DAT SPECT görüntülemesinin LCD tanısındaki geçerliliğini otopsi bulguları ile doğrulayan ilk geniş serili araştırmadır. Çalışmaya 55 demanslı hasta (33 LCD, 22 Alzheimer hastalığı) dahil edilmiştir. Otopsi sonuçlarına göre DAT SPECT'in duyarlılığı %80, özgüllüğü %92, toplam doğruluğu %86 olarak bulunmuştur. Buna karşılık klinik tanının doğruluğu %79 (duyarlılık %87, özgüllük %72) idi. Yani DAT SPECT, özellikle klinik tanıya göre %20 daha yüksek özgüllük sağlamıştır. Yanlış negatif sonuçlar (%10 oranında) genellikle beyin sapında minimal Lewy cisimcikli patolojisi olan LCD olgularında görülmüştür. Bu durum, DAT SPECT'in doğrudan  $\alpha$ -sinüklein birikimini değil, dopaminerjik nöron kaybının etkisini gösterdiğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, bu çalışma DAT SPECT'in LCD için geçerli ve güvenilir bir biyobelirteç olduğunu, ancak normal bir taramanın LCD'yi tamamen dışlamadığını göstermektedir.

## **Progresif supranükleer palsi**

Progresif supranükleer palsi (PSP), ilk kez Steele, Richardson ve Olszewski tarafından tanımlanan, okülomotor disfonksiyon, postural instabilite, akinezi ve bilişsel bozukluklarla karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hareket bozukluğudur (Höglinger ve ark., 2017). Hastalık, tıpkı kortikobazal dejenerasyon (KBD) gibi 4R-tau proteininin anormal birikimi sonucu özellikle orta beyin ve bazal ganglionlarda nöronal kayıp ile seyreder (VandeVrede ve ark., 2020). PSP'nin erken tanısı ve diğer parkinsonizm sendromlarından ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır.

PSP tanısında beyin MRG birincil görüntüleme yöntemidir, çünkü esas olarak vasküler, neoplastik veya hidrosefalik süreçleri dışlamada etkilidir. DAT SPECT incelemeleri PSP'de genellikle dopaminerjik azalma ile uyumlu anormallikler gösterse de hastalığa özgül değildir. DAT SPECT'te PSP genellikle simetrik ve diffüz presinaptik DAT kaybı ile seyreder. DAT SPECT, benzer motor bulgular gösterebilen primer lateral skleroz varyantı ile PSP'nin ayırımında yardımcı olabilir (Rowe, Holland & Rittman, 2021).

(Sakamoto ve ark., 2020), 53 PSP hastası ve 31 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada, DAT SPECT'in tanısallık performansını değerlendirmiştir. Spesifik bağlanma oranı (SBR; striatal DAT bağlanmasının arka plan aktivitesine oranı) <3.7 olan olgularda %95 duyarlılık ve %36 özgüllük, MRPI (Magnetic Resonance Parkinsonism Index) >11.6 değerinde ise %85 duyarlılık ve %100 özgüllük saptanmıştır. Bulgular, DAT SPECT'in yüksek duyarlılığa, MRPI'nin ise yüksek özgüllüğe sahip olduğunu ve iki yöntemin birlikte kullanımının PSP tanısında tanısallık güvenilirliği artırdığını göstermiştir.

## Multiple sistem atrofisi

Multiple sistem atrofisi (MSA), sporadik görülen, erişkin dönemde (>30 yaş) başlayan ve ilerleyici seyir gösteren dejeneratif bir hastalıktır. Klinik olarak heterojen yapıda olup MSA-P (parkinsoniyen tip) ve MSA-C (serebellar tip) olmak üzere iki alt formda sınıflandırılır. Semptomlar, parkinsonizm bulgularının yanı sıra serebellar ve otonom sinir sistemi disfonksiyonunun farklı oranlarda birlikte bulunmasıyla karakterizedir (Jost ve ark., 2025). MSA klinik olarak 2022 Movement Disorder Society (MDS) MSA tanı kriterleri kullanılmakla birlikte (Wenning ve ark., 2022) , bu kriterlerin özellikle erken ve atipik olgularda duyarlılığının sınırlı olması nedeniyle çeşitli tanısal algoritmalar önerilmekte ve tanı koymaya yardımcı olmak amacıyla nörogörüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır; fatal seyirli bu hastalıkta nörogörüntüleme hem tanısal değerlendirmede hem de ilerleyici nörodejenerasyonun izlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Bu bağlamda MRG, diğer etyolojilerin dışlanmasında yardımcı olmasının yanı sıra putaminal atrofi, infratentoryal değişiklikler ve belirli karakteristik işaretlerin saptanmasıyla tanıya katkı sağlar (Krismer, Seppi & Poewe, 2025).

Literatürdeki çalışmalar, MSA hastalarında striatal DAT bağlanmasıyla belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Bu azalma özellikle MSA-P alt tipinde daha belirgindir ve sıklıkla posterior putamende daha belirgin dopaminerjik kayıp ile karakterizedir ve negatif sonuç MSA-P'yi dışlar. Buna karşılık, MSA-C olgularında dopaminerjik dejenerasyon genellikle daha hafif ve homojen seyretmekte olup, bazı hastalarda normal değerlere yakın bulunabilmektedir. Ayrıca PD'ye kıyasla, MSA-P olgularında striatal presinaptik dopamin bağlanmasıyla daha yaygın bir azalma gözlenmiştir (Nicastro ve ark., 2023).

MSA'da DAT SPECT'in tanısal değerini MRG ile karşılaştıran bir çalışmada, konvansiyonel beyin MRG'nin çoğu vakada normal kaldığı, buna karşın DAT SPECT'in belirgin oranda pozitiflik gösterdiği bildirilmiştir. MRG'nin yaklaşık %90 oranında patoloji saptamadığı hastalarda SPECT, olguların yaklaşık %80'inde dopaminerjik tutulum kaybını ortaya koymuştur. SPECT'in duyarlılığının %82'nin üzerinde, pozitif prediktif değerinin ise %86 civarında olduğu belirtilmiş; özellikle parkinsoniyen klinik sunumda bu duyarlılık neredeyse %97'ye ulaşmıştır. Ayrıca SPECT sonuçları ile klinik alt tip arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve parkinsonizm varlığında daha belirgin striatal disfonksiyon gözlenmiştir. Striatal dejenerasyonun daha çok sol tarafta belirginleşmesi de dikkat çekici bir bulgu olarak raporlanmıştır. Bu veriler, erken evrede MRG sıklıkla normal olsa da DAT SPECT'in MSA tanısında yüksek ek tanısal değer sunduğunu ve ayırıcı tanıda önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir Villena-Salinas ve ark. (2023a).

Villena-Salinas ve ark. (2023b) tarafından gerçekleştirilen prospektif incelemede ise, MSA olgularında 12. ayda tekrar edilen DAT SPECT'in tanısal performansının belirgin artmış olduğu ve striatal dopaminerjik aktivitede yaklaşık %30 oranında kayıp bildirilmiştir; bu nedenle seri SPECT değerlendirmesi özellikle MSA-C şüphesi olan olgularda önerilmektedir. MSA-C fenotipinde ilk incelemenin normal olabileceği gerçeği takip görüntülemesinin önemini arttırmıştır.

### **Kortikobazal dejenerasyon**

KBD, çoğunlukla 5.–7. dekatlarda başlayan, nadir görülen bir nörodejeneratif 4-repeat (4R) tauopatisidir. Hastalığın patolojik temelinde belirgin nöronal kayıp, astrogliyoz ve başta korteks, bazal ganglionlar, beyin sapı ve serebellar çekirdekler olmak üzere geniş beyin bölgelerinde nöron ve glia hücrelerinde 4R tau agregasyonları bulunur (Constantinides ve ark., 2019; Révész, Lees & Morris,

2024). KBD'nin en sık görülen klinik sunumu kortikobazal sendromdur (KBS). Bu sendrom, kortikal (apraksi, alien limb, kortikal duyu kaybı) ve ekstrapiramidal (rijidite, bradikinezi, distoni) bulguların birlikte görüldüğü bir tablodur. Bununla birlikte KBD, sadece klasik KBS formu ile sınırlı değildir; non-akıcı/agrafik primer ilerleyici afazi, davranışsal ve yürütücü işlev bozukluğu sendromları, visuospasyal bozukluklar ve nadiren PSP benzeri fenotipler de hastalığın klinik yelpazesinde yer alabilir.

Önemli bir nokta, KBS'in yalnızca KBD'ye özgü olmamasıdır. Alzheimer hastalığı, PSP ve diğer bazı nörodejeneratif süreçler de KBS ile prezente olabilir (Constantinides ve ark., 2019). Bu belirgin klinik-patolojik overlap nedeniyle, doğru tanıya ulaşmada objektif biyobelirteçlere duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır.

Bu bağlamda, yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri ile BOS biyobelirteçleri, klinik değerlendirmeyi destekleyici önemli araçlar haline gelmiştir. Ancak günümüzde KBD için tamamen spesifik bir biyobelirteç bulunmadığından, kesin tanı yalnızca nöropatolojik doğrulama ile konulabilmektedir. KBS olgularında, striatal presinaptik dopamin alımında hafif-orta dereceli düşüş saptanır ve bu düşüş, PD'ye göre daha fazla lateralizasyon ile karakterizedir (Nicastro ve ark., 2023).

### **Non-Degeneratif Parkinsonizm**

Esansiyel tremor sebebi net olarak bilinmeyen ,genellikle ellerde belirgin olarak gözlenen bilateral ,simetrik kinetik tremor ile seyreden hareket bozukluğu hastalığıdır (Shanker, 2019). DAT SPECT incelemelerinde striatal dopaminerjik sistemde anormallik izlenmemiştir. Ayrıca ilaca bağlı parkinsonizm ve psikojenik parkinsonizm gibi klinik durumlarda da DAT SPECT incelemeleri normal olarak gözlenmektedir. (Brigo ve ark., 2014) tarafından

yapılan meta-analizde, DAT SPECT incelemesinin belirsiz parkinsonizm olgularında tanısal değerini değerlendiren beş çalışma analiz edilmiştir. Çalışmaların toplam duyarlılığı %86, özgüllüğü ise %83–94 aralığında bulunmuştur. Sonuçlar, DAT SPECT’in erken evre PD, vasküler parkinsonizm (VP) ve ilaca bağlı parkinsonizm (DIP) ayırımında yüksek doğrulukla kullanılabileceğini göstermektedir. Anormal DAT SPECT bulgusu, klinik olarak belirsiz olgularda PD lehine yorumlanmalıdır. Ancak, normal bir DAT SPECT sonucu tek başına VP veya DIP tanısını doğrulamak için yeterli değildir; klinik bulgular ve beyin MRG’si gibi ek incelemelerle desteklenmelidir.

## **Sonuç**

Fonksiyonel nörogörüntüleme, PD’nin patofizyolojisini anlamada temel bir araç olmaya devam etmektedir. Bu teknikler, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce bile nörotransmitter değişikliklerinin in vivo olarak görüntülenmesine olanak tanır. Böylece nörotransmitter disfonksiyonu, nöronal ağ bütünlüğünün bozulması ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler daha iyi anlaşılmaktadır.

Ne var ki, bu yöntemler nörodejeneratif süreç hakkında değerli bilgiler sunsa da, tek başına DAT SPECT görüntüleme, parkinsonizm alt tiplerinin kesin ayırımını her zaman sağlayamaz; bu nedenle klinik değerlendirme ve diğer nörogörüntüleme teknikleri ile entegrasyonu esastır. Bu nedenle anomali saptanan durumlarda, MRG, PET ve diğer ileri nörogörüntüleme teknikleriyle korelasyon yapılması önerilmektedir (Akdemir ve ark., 2020).

## Kaynakça

Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>

Leite Silva, A. B. R., Gonçalves de Oliveira, R. W., Diógenes, G. P., de Castro Aguiar, M. F., Sallem, C. C., Lima, M. P. P., de Albuquerque Filho, L. B., Peixoto de Medeiros, S. D., Penido de Mendonça, L. L., de Santiago Filho, P. C., Nones, D. P., da Silva Cardoso, P. M. M., Ribas, M. Z., Galvão, S. L., Gomes, G. F., Bezerra de Menezes, A. R., Dos Santos, N. L., Mororó, V. M., Duarte, F. S., & Dos Santos, J. C. C. (2023). Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. *Ageing research reviews*, 84, 101834. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101834>

Piccini P. P. (2003). Dopamine transporter: basic aspects and neuroimaging. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 18 Suppl 7, S3–S8. <https://doi.org/10.1002/mds.10571>

Booij, J., & Kemp, P. (2008). Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 35(2), 424–438. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0621-0>

Kaasinen, V., Joutsa, J., Noponen, T., Johansson, J., & Seppänen, M. (2015). Effects of aging and gender on striatal and extrastriatal [123I]FP-CIT binding in Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 36(4), 1757–1763. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.016>

Brooks D. J. (2016). Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing research reviews*, 30, 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.009>

Morbelli, S., Esposito, G., Arbizu, J., Barthel, H., Boellaard, R., Bohnen, N. I., Brooks, D. J., Darcourt, J., Dickson, J. C., Douglas, D., Drzezga, A., Dubroff, J., Ekmekcioglu, O., Garibotto, V., Herscovitch, P., Kuo, P., Lammertsma, A., Pappata, S., Peñuelas, I., Seibyl, J., ... Law, I. (2020). EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47(8), 1885–1912. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04817-8>

Chahid, Y., Sheikh, Z. H., Mitropoulos, M., & Booij, J. (2023). A systematic review of the potential effects of medications and drugs of abuse on dopamine transporter imaging using [123I]I-FP-CIT SPECT in routine practice. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 50(7), 1974–1987. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06171-x>

Pagano, G., Niccolini, F., & Politis, M. (2016). Imaging in Parkinson's disease. *Clinical medicine (London, England)*, 16(4), 371–375. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-4-371>

Meyer, P. T., Frings, L., Rücker, G., & Hellwig, S. (2017). 18F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 58(12), 1888–1898. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186403>

Tsang, K., & Walker, R. (2023). Dopamine transporter single photon emission computed tomography (DaT-SPECT) use in the diagnosis and clinical management of parkinsonism: an 8-year

retrospective study. *Journal of neurology*, 270(5), 2550–2558.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-023-11563-y>

Isaacson, J. R., Brillman, S., Chhabria, N., & Isaacson, S. H. (2021). Impact of DaTscan Imaging on Clinical Decision Making in Clinically Uncertain Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, 11(2), 885–889. <https://doi.org/10.3233/JPD-202506>

Najmi, A. H., Ariaei, A., Khezri, M., Noroozi, M., Bafrani, M. A., Gheysari, A., Sabetghadam, F., Ahmadi, M., Sadeghi, M., Mayeli, M., & Parkinson's Progression Markers Initiative (2025). Longitudinal Assessment of Parkinson's Motor Symptoms and Dopaminergic Dysfunction Patterns Using DaTSCAN. *Clinical parkinsonism & related disorders*, 12, 100331. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2025.100331>

Outeiro, T. F., Koss, D. J., Erskine, D., Walker, L., Kurzawa-Akanbi, M., Burn, D., Donaghy, P., Morris, C., Taylor, J. P., Thomas, A., Attems, J., & McKeith, I. (2019). Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Molecular neurodegeneration*, 14(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0306-8>

Walker, Z., Moreno, E., Thomas, A., Inglis, F., Tabet, N., Rainer, M., Pizzolato, G., Padovani, A., & DaTSCAN DLB Phase 4 Study Group (2015). Clinical usefulness of dopamine transporter SPECT imaging with 123I-FP-CIT in patients with possible dementia with Lewy bodies: randomised study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 206(2), 145–152. <https://doi.org/10.1192/bjpp.b114.148643>

Jreige, M., Kurian, G. K., Perriraz, J., Potheegadoo, J., Bernasconi, F., Stampacchia, S., Blanke, O., Alessandra, G., Lejay, N., Chiabotti, P. S., Rouaud, O., Nicod Lalonde, M., Schaefer, N., Treglia, G., Allali, G., & Prior, J. O. (2023). The diagnostic performance of functional dopaminergic scintigraphic imaging in

the diagnosis of dementia with Lewy bodies: an updated systematic review. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 50(7), 1988–2035. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06154-y>

Thomas, A. J., Attems, J., Colloby, S. J., O'Brien, J. T., McKeith, I., Walker, R., Lee, L., Burn, D., Lett, D. J., & Walker, Z. (2017). Autopsy validation of 123I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. *Neurology*, 88(3), 276–283. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003512>

Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., ... Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(6), 853–864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>

VandeVrede, L., Ljubenkova, P. A., Rojas, J. C., Welch, A. E., & Boxer, A. L. (2020). Four-Repeat Tauopathies: Current Management and Future Treatments. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 17(4), 1563–1581. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00888-5>

Rowe, J. B., Holland, N., & Rittman, T. (2021). Progressive supranuclear palsy: diagnosis and management. *Practical neurology*, 21(5), 376–383. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002794>

Sakamoto, F., Shiraishi, S., Kitajima, M., Ogasawara, K., Tsuda, N., Tomiguchi, S., & Yamashita, Y. (2020). Diagnostic Performance of 123I-FP-CIT SPECT Specific Binding Ratio in Progressive Supranuclear Palsy: Use of Core Clinical Features and

MRI for Comparison. *AJR. American journal of roentgenology*, 215(6), 1443–1448. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22436>

Jost, W. H., Rau, A., Brumberg, J., Urbach, H., Meyer, P. T., & Schröter, N. (2025). Neuroimaging in multiple system atrophy: clinical implications and novel developments. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 10.1007/s00702-025-02921-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00702-025-02921-3>

Wenning, G. K., Stankovic, I., Vignatelli, L., Fanciulli, A., Calandra-Buonaura, G., Seppi, K., Palma, J. A., Meissner, W. G., Krismer, F., Berg, D., Cortelli, P., Freeman, R., Halliday, G., Höglinger, G., Lang, A., Ling, H., Litvan, I., Low, P., Miki, Y., Panicker, J., ... Kaufmann, H. (2022). The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 37(6), 1131–1148. <https://doi.org/10.1002/mds.29005>

Krismer, F., Seppi, K., & Poewe, W. (2025). The role of neuro-imaging in multiple system atrophy. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 10.1007/s00702-025-02964-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00702-025-02964-6>

Nicastro, N., Nench, U., Burkhard, P. R., & Garibotto, V. (2023). Dopaminergic imaging in degenerative parkinsonisms, an established clinical diagnostic tool. *Journal of neurochemistry*, 164(3), 346–363. <https://doi.org/10.1111/jnc.15561>

Villena-Salinas, J., Ortega-Lozano, S. J., Amrani-Raissouni, T., Agüera, E., & Caballero-Villarraso, J. (2023). Diagnostic Effectiveness of [123I]Ioflupane Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) in Multiple System Atrophy. *Journal of*

clinical medicine, 12(10), 3478.  
<https://doi.org/10.3390/jcm12103478>

Villena-Salinas, J., Ortega-Lozano, S. J., Amrani-Raissouni, T., Agüera, E., & Caballero-Villarraso, J. (2023). Follow-Up Findings in Multiple System Atrophy from [123I]Ioflupane Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT): A Prospective Study. *Biomedicines*, 11(11), 2893.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11112893>

Constantinides, V. C., Paraskevas, G. P., Paraskevas, P. G., Stefanis, L., & Kapaki, E. (2019). Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clinical parkinsonism & related disorders*, 1, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.08.005>

Révész, T., Lees, A. J., & Morris R, H. (2024). Corticobasal degeneration: An update. A corticobasalis degeneráció korszerű szemlélete. *Ideggyógyászati szemle*, 77(11-12), 379–394.  
<https://doi.org/10.18071/isz.77.0379>

Shanker V. (2019). Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, 14485.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.14485>

Brigo, F., Matinella, A., Erro, R., & Tinazzi, M. (2014). [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *European journal of neurology*, 21(11), 1369–e90. <https://doi.org/10.1111/ene.12444>

Akdemir, Ü. Ö., Atay, L. Ö., Aydın, F., Çakır, T., Kaya, M., Koç, Z. P., Salancı, B. V., & Yaylalı, O. (2020). Parkinsonyen Sendromlarda Dopaminerjik Görüntüleme Kılavuzu. *Nuclear Medicine Seminars*, 6(2), 243-255.  
<https://doi.org/10.4274/nts.galenos.2020.0019>

# PRİMER HİPERPARATİROİDİZMDE PREOPERATİF GÖRÜNTÜLEME YAKLAŞIMLARI: <sup>18</sup>F-FLOROKOLİN PET/BT’NİN TANISAL ROLÜ

VUSLAT MUMCU ÇİMEN<sup>1</sup>  
UFUK ÇİMEN<sup>2</sup>

## Giriş

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), hiperkalsemi ve yüksek veya baskılanmamış normal **paratiroid hormon** (PTH) düzeyleri ile karakterize yaygın bir endokrin disfonksiyondur (Bilezikian et al., 2018). PHPT’li hastaların yaklaşık %85’inde etiyolojik faktör, soliter adenomdur (Taniegra, 2004). Cerrahi adaylarında preoperatif görüntüleme, tanısal amaçtan ziyade uygun cerrahi yaklaşımın belirlenmesi açısından önem taşımaktadır (Zarei et al., 2022). Paratiroid bezlerinin doğru lokalizasyonu, cerrahi başarıyı artırarak komplikasyon riskini azaltır (Khan et al., 2017; Glasgow et al., 2022). Ultrasonografi (US) ve <sup>99m</sup>Tc-MİBİ sintigrafisi en sık kullanılan yöntemlerdir; ancak multiglandüler hastalık (MGH), küçük veya ektopik

---

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gaziantep Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp AD, 0009-0006-5390-6940.

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Gaziantep Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp AD, 0000-0001-8242-0073.

adenomlar ve önceki cerrahi öyküsü olan hastalarda duyarlılıkları düşmektedir (das Neves, Santos & Ohe, 2022). Son yıllarda yapılan literatür çalışmalarında  $^{18}\text{F}$ -Florokolin ( $^{18}\text{F}$ -FCH) PET/BT'nin yüksek mekânsal çözünürlüğü, kısa görüntüleme süresi, düşük radyasyon dozu ve küçük ya da multiglandüler adenomları saptamadaki üstün performansı ile ilgili dikkat çekici sonuçlar elde edilmiştir (Liddy et al., 2017).  $^{18}\text{F}$ -FCH PET/BT'nin özellikle konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin negatif veya uyumsuz olduğu vakalarda cerrahi planlamayı değiştirecek düzeyde ek tanısal katkı sağladığı, PHPT'de birinci veya ikinci basamak görüntüleme yöntemlerine güçlü bir alternatif olabileceği ifade edilmiştir (Beheshti et al., 2018).

### **Primer Hiperparatiroidizmde Klinik, Tanı ve Tedavi**

Hiperparatiroidizm (HPT), paratiroid bezlerinden PTH salınımı sonucu gelişen, çoklu organ sistemlerini etkileyen bir endokrin bozukluktur. HPT, gelişim mekanizmasına göre primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (Silva & Bilezikian, 2015). PHPT, hiperkalsemi ve yüksek veya baskılanmamış normal PTH konsantrasyonları ile karakterize, kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ) homeostazının bozulduğu yaygın bir endokrin disfonksiyondur (Bilezikian et al., 2018). PHPT, ayaktan hastalarda hiperkalseminin en sık görülen nedenidir. Olguların çoğu sporadik olup, yaklaşık %5'i aileseldir. PHPT'li hastaların yaklaşık %85'inde etiyolojik faktör, tek bir paratiroid bezinde gelişen adenomdur. Geriye kalan olgular, genellikle tüm paratiroid bezlerinin diffüz hiperplazisi ya da birden fazla bezde adenom oluşumu ile ilişkilidir. Paratiroid maligniteleri ise oldukça nadir olup, vakaların %0.5'inden daha azında görülebilmektedir (Taniegra, 2004).

PHPT'de gözlenen klinik tablo, esas olarak aşırı PTH üretimi ve buna bağlı gelişen hiperkalseminin fizyopatolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Rutin biyokimyasal taramanın yapıldığı

lkelerde PHPT sıklıkla asemptomatik olarak tanı alırken; D vitamin eksikliğinin yaygın olduğu ve rutin tarama yapılmayan toplumlarda, hastalık genellikle hedef organ tutulumu ile ilişkili semptomatik bir klinik tablo göstermektedir, ancak nadirdir (Masi, 2019). PHPT ana hedef organları kemik ve böbrekler olmakla beraber, en yaygın belirtileri arasında baş ağrısı, yorgunluk, iştahsızlık, mide bulantısı, parestezi, kas gcszlğ, ekstremitelerde ağrı, karın ağrısı ve diğer spesifik olmayan semptomlar sayılabilmektedir (Allerheiligen et al., 1998). PHPT'nin geleneksel hiperkalsemik prezantasyonunun bir varyantı olan normokalsemik PHPT ise, yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder HPT nedenlerinin yokluğunda, normal total ve iyonize serum  $Ca^{+2}$  konsantrasyonlarına rağmen sürekli yüksek PTH düzeyleri ile ifade edilmektedir (Uludağ & Aygün, 2016).

PHPT tanısı laboratuvar bulguları, klinik değerlendirme ve sekonder HPT nedenlerinin dışlanması ile konulur. PHPT tanısı, en az 2 hafta arayla iki kez yüksek veya uygunsuz yüksek intakt PTH düzeyi varlığında, albümin için düzenlenmiş yüksek serum  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun tespitine dayanır (Uludağ & Aygün, 2016: 171-180). Klasik PHPT, serum  $Ca^{+2}$  ve PTH düzeylerinde yükseklik ile karakterizedir. Nonklasik PHPT'in kan tablosu,  $Ca^{+2}$  seviyeleri yüksek veya referans aralığının üst sınırına yakinken bununla birlikte normal (baskılanmamış) PTH düzeyleri ile karakterizedir. Normokalsemik HPT'de ise normal seviyelerde dztilmiş serum Ca ve  $Ca^{+2}$  ile yüksek seyreden PTH değerleri ve bunlara eşlik eden normal aralıktaki 25-OH D<sub>3</sub> düzeyleri gözlenir (Aygün & Uludağ, 2019).

PHPT'nin kesin tedavisi paratiroidektomidir (PTX). Semptomatik PHPT'li tüm hastalarda ve Tablo 1'de listelenen kriterlerden birini karşılayan asemptomatik hastalarda PTX nerilir. Ancak endikasyon kriterlerine uymayan

asemptomatik hastalarda dahi kontrendikasyon olmadıkça cerrahi her zaman seçenek olarak değerlendirilebilir (Kochman, 2023). Başarılı PTX sonrasında, biyokimyasal parametrelerde düzelme ile birlikte klasik hedef organ etkilerinde gerileme gözlenmektedir. Bu iyileşmeye ek olarak, kemik mineral yoğunluğunda artış, nefrolitiazis insidansında azalma ve böbrek fonksiyonlarında beklenen düşüşün yavaşlaması da bildirilen etkilerdendir.

PHPT'nin cerrahi tedavisinde ana yaklaşım, bilateral boyun eksplorasyonu (BBE) ve minimal invaziv paratiroidektomi (MİP) yöntemleridir. Her ne kadar BBE, PHPT'nin cerrahi tedavisinde halen altın standart tedavi olarak yerini korusa da etyolojide en sık soliter paratiroid adenomlarının görülmesi ve ileri görüntüleme yöntemlerinin ortaya çıkışı ile günümüzde görüntülemesi pozitif PHPT'li olgularda MİP standart tedavi haline gelmiştir (Bilezikian et al., 2022). MİP uygulanan hastalarda, BBE'ye kıyasla komplikasyon riskinin azaldığı, postoperatif ağrı düzeylerinin daha düşük olduğu, analjezik gereksiniminin azaldığı, hastanede kalış süresinin kısaldığı ve erken dönemde kozmetik memnuniyetin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Aygün & Uludağ, 2019).

*Tablo 1: Aseptomatik PHPT'de Paratiroidektomi Endikasyonları*

|                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Serum $\text{Ca}^{+2}$ konsantrasyonu üst normal sınırın $>1 \text{ mg/dL}$ üzerinde                                                                                  |
| Lomber omurgada, femur boynunda, total kalçada veya radiusun distal üçte birinde T skoru $<-2,5^*$                                                                    |
| Görüntüleme modalitesine göre vertebral kırıkların varlığı                                                                                                            |
| Kreatinin klirensi veya GFR $<60 \text{ mL/dk}^{**}$ ,                                                                                                                |
| Abdominal görüntüleme ile nefrolitiazis veya nefrokalsinozis, biyokimyasal taş risk analizi ile belirgin hiperkalsüri ve/veya böbrek taşı riskinde artış ve $<50$ yaş |
| *Menopoz öncesi kadınlarda ve 50 yaş altı erkeklerde T-skorları yerine Z-skorlarının kullanılması önerilmektedir.                                                     |
| **Tek böbreği olan hastalarda GFR $> 60 \text{ mL/dk}$ olsa bile paratiroidektomi düşünülebilir.                                                                      |

Cerrahi kılavuzlara uymayan, uygun olan ancak PTX'nin kontrendike olduğu hastalarda veya cerrahi istemeyen asemptomatik PHPT'li hastalarda konservatif izlem ve farmakolojik ajanlarla tıbbi tedaviler de mevcuttur. Farmakolojik tedavide;  $Ca^{+2}$ , D vitamini takviyesi, östrojen ile ilişkili hormon replasman tedavileri, bifosfonatlar, sinakalset (kalsimimetikler), denosumab ve kombine ajanlar kullanılabilmektedir (Bandeira et al., 2022).

### **Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri**

Paratiroid görüntüleme, günümüzde cerrahi adayı hastalarda standart bir preoperatif değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak bu yöntemlerin tanısal amaçla değil, yalnızca hastaya fayda sağlayacak en uygun cerrahi yaklaşımın belirlenmesine yönelik olarak kullanılması gerektiği vurgulanmalıdır (Zarei et al., 2022). Paratiroid adenomları veya hiperplazik bezler her zaman kesin olarak saptanamayabilir; dolayısıyla görüntüleme sonuçlarının negatif olması, tanısı doğrulanmış hastalarda paratiroidektomi uygulanmasının ertelenmesi için bir gerekçe oluşturmamalıdır. Ektopik paratiroid bezlerinin görülme sıklığı literatürde %10–22 arasında bildirilmektedir. Ektopik lezyonlar ve MGH varlığı başarısız cerrahilerin önemli bir kısmını oluşturarak persistan veya rekürren HPT'e yol açabilmektedir. Önceki cerrahilere bağlı gelişen bozulmuş anatomik yapılar ve fibrotik doku, reoperasyonları güçleştirmektedir. Bu nedenle paratiroid dokusunun doğru lokalizasyonunun belirlenmesi, cerrahi planlamayı kolaylaştırarak komplikasyon riskini azaltmakta ve cerrahi başarıyı arttırmaktadır (Khan et al., 2017; Glasgow et al., 2022).

US ile sintigrafi paratiroid lezyonlarının anatomik lokalizasyonunu belirlemede en sık kullanılan konvansiyonel görüntüleme teknikleridir (das Neves, Santos & Ohe, 2022). Birlikte kullanıldıklarında duyarlılık ve özgüllüğün %90'ın üzerinde olduğu

bildirilmiştir (Johnson, Tublin & Ogilvie, 2007). Normal paratiroid bezleri genellikle US'de görüntülenemezler. Ancak, paratiroid adenomları normal paratiroid bezlerinden daha büyüktür ve yuvarlak veya oval, iyi tanımlanmış hipoekojenik yapılar olarak görünür. Tipik bir polar besleyici damar ve periferik vaskülarite bulunması paratiroid adenomları için tanıyı destekler. US'nin başlıca avantajları arasında eşlik eden tiroit patolojilerinin saptanmasına olanak tanınması ve intratiroidal yerleşimli paratiroid adenomlarının lokalizasyonunda kullanılabilmesi yer almaktadır. Ayrıca gerektiğinde perkütan biyopsilere rehberlik edebilmesi, düşük maliyetli ve taşınabilir bir yöntem oluşu, iyonizan radyasyon içermemesi önemli üstünlükleridir. Buna karşın, US'nin temel sınırlılıkları arasında lenf nodlarını yanlış pozitif olarak tanımlayabilmesi, kullanan kişiye bağımlı olması, ektopik ve küçük boyutlu paratiroid dokularının saptanmasında yetersiz kalabilmesi sayılmaktadır (Park et al., 2022).

Planar sintigrafik görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler ve çekim protokolleri tarihsel süreç içerisinde değişiklik göstermiştir. Daha önceleri Talyum-201 ( $^{201}\text{Tl}$ )/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -perteknetat,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ/  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -perteknetat,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ/İyot-123( $^{123}\text{I}$ ) çift radyoizotoplu çıkarma protokolleri kullanılırken, günümüzde yaygın olarak kullanılan modalite çift fazlı  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ protokolüdür (Sofiyanski et al., 2024). Bu yöntemde temel prensip  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ'nin, mitokondriden zengin oksifilik hücrelerin bulunduğu patolojik paratiroid dokusunda daha uzun süre tutulması ve tiroit dokusuna kıyasla daha yavaş yıkanmasıdır (Taillefer et al. 1992). Fonksiyonel görüntülemeye imkân veren sintigrafik görüntüleme, ulaşımı kolay ve nispeten ucuzdur. Ayrıca süperior paratiroid bezlerinin saptanmasında avantaj sağlamakta ve geniş görüş alanı sayesinde ektopik bezlerin lokalizasyonuna da olanak tanımaktadır. Bununla birlikte, tiroit nodülleri, inflamatuvar tiroititler veya servikal lenfadenopatiler yanlış pozitif bulgulara yol

açabilmekte; ayrıca 600–800 mg’dan daha küçük paratiroid adenomlarında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir (Park et al., 2022). Literatürde bildirilen  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisinin duyarlılığı, çalışma protokollerindeki farklılıklar ve hasta popülasyonuna bağlı olarak %60 ile %90 arasında değişmektedir. Bunun yanı sıra, paratiroid hiperplazisi veya çoklu adenom varlığında duyarlılığın belirgin şekilde azalarak %30–45 düzeylerine gerilediği belirtilmektedir (Ovčariček et al., 2021).

Tek foton emisyonlarının üç boyutlu olarak görüntülenmesine olanak tanıyan SPECT tekniğinin  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ çift fazlı planar sintigrafiye eklenmesi, yöntemin hem duyarlılığını hem de özgüllüğünü anlamlı ölçüde artırmaktadır. Bu kombinasyon, özellikle ektopik yerleşimli, küçük veya derin konumlu paratiroid lezyonlarının saptanmasında planar görüntülemeye katkı sağlamaktadır. Hibrit SPECT/BT ise SPECT’in fonksiyonel verilerini bilgisayarlı tomografinin anatomik detaylarıyla birleştirerek patolojik bezin lokalizasyonu ve çevre yapılarla ilişkisini daha net biçimde göstermektedir. Bu teknik özellikle mediastinal veya atipik boyun yerleşimli adenomlarda, obez hastalarda, düşük tutulum gösteren bezlerde ya da tiroit nodülleri ve servikal lenf nodları varlığında önemli avantaj sağlar. Bununla birlikte, yöntemin sınırlılıkları arasında düşük uzaysal çözünürlük nedeniyle küçük lezyonların tespitindeki güçlük, MGH’ta ve erken washout durumlarında düşük duyarlılık göstermesi sayılabilmektedir (Ovčariček et al., 2021; Kunstman et al., 2013).

4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4D-BT), dinamik fazlı bir BT yöntemidir. Kısa görüntüleme süresine sahiptir. Yüksek mekânsal çözünürlüğü sayesinde özellikle küçük boyutlu veya ektopik yerleşimli paratiroid adenomlarının saptanmasında avantaj sağlamaktadır. Özellikle, US ve sintigrafinin negatif veya uyumsuz olduğu hastalarda etkili bir çözüm sunmakta ve bu hasta grubunda

patolojik lezyonu saptamada 4D-BT'nin sensitivitesi %67-89, pozitif prediktif değeri (PPD) %65-97 oranlarında bildirilmektedir. Bir çalışmada soliter adenomlarda duyarlılığının %94'e kadar ulaşabildiği belirtilmekle birlikte MGH için duyarlılık %60'tan az olarak bildirilmiştir. 4D-BT'nin en önemli kısıtlılıkları arasında intravenöz kontrast madde gereksinimi ve diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek radyasyon maruziyeti yer almaktadır. Bu nedenle bu yöntem genellikle başarısız paratiroidektomi sonrası rekürren veya persistan hastalığı olan vakalarda ya da önceki cerrahilere bağlı bozulmuş boyun anatomisine sahip hastalarda tercih edilmektedir (Morris et al., 2022).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), özellikle persistan veya rekürren HPT olgularında ileri basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir. İyonlaştırıcı radyasyon içermemesi ve yumuşak doku kontrast çözünürlüğü, MRI'ı 4D-BT ve radyonüklid temelli görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha güvenli bir seçenek haline getirmektedir. Radyasyon maruziyetinin olmaması özellikle genç hastalarda klinik açıdan önemli bir avantaj sunmaktadır. Bununla birlikte, uzun çekim süresi, sınırlı erişilebilirlik ve operatör deneyimine bağımlılık bu yöntemin temel kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. 4 boyutlu MRI (4D-MRI) 4D-BT'ye benzer perfüzyon özelliklerine dayanan yeni bir tekniktir. Literatürde 4D-MRI'nın duyarlılığı %90, optimizasyon sonrası %100'e kadar yükselen değerlerle; özgüllüğü ise yaklaşık %90 olarak rapor edilmiştir (Gulati et al. 2023).

### **<sup>18</sup>F-FCH PET-BT PET/BT**

Pozitron emisyon tomografisi (PET), hem anatomik hem de fonksiyonel bilgi sağlayan invaziv olmayan bir nükleer görüntüleme çalışmasıdır. PET/BT, SPECT/BT görüntülemeyle karşılaştırıldığında daha yüksek mekânsal ve zamansal çözünürlüğe

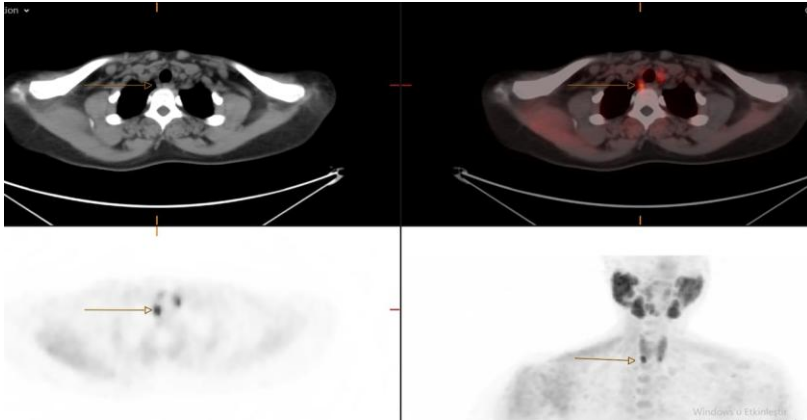
sahiptir. Bu da SPECT'e kıyasla daha hızlı görüntü edinimi ile daha doğru ve daha net görüntüler sağlar (Kluijfhout et al., 2016). Paratiroid lezyonlarının saptanması amacıyla 18-floro-2-deoksi-D-glukoz ( $^{18}\text{F}$ -FDG), 18-floro-dihidroksi-fenilalanin ( $^{18}\text{F}$ -DOPA), karbon-11 kolin ( $^{11}\text{C}$ -CH),  $^{18}\text{F}$ -FCH ve karbon-11 metiyonin ( $^{11}\text{C}$ -Met) dahil olmak üzere çeşitli PET radyofarmasötikleri ile çalışmalar mevcuttur. En sık kullanılan radyofarmasötiklerden  $^{11}\text{C}$ -Met PET/BT ve kolin PET/BT için duyarlılık ve PPD sırasıyla %77-86 ve %98, %90-95 ve %97 olarak bildirilmiştir (Liddy et al., 2017). En yaygın kullanılan PET ajanı olan kolin,  $^{18}\text{F}$  veya  $^{11}\text{C}$  ile işaretlenebilir.  $^{11}\text{C}$  ile etiketli izleyicilerin en büyük sınırlaması kısa yarı ömürdür (20,3 dk) ve yerinde bir siklotron gerektirmesidir. Flor-18'in 110 dk ile daha uzun yarı ömrü, bu izotopla işaretlenmiş izleyicileri klinik görüntüleme için daha uygun hale getirir (Zarei et al., 2022).

Paratiroid bezlerinde şef ve oksifilik olarak iki ana hücre tipi vardır. Bu hücreler ikili kolin alım mekanizmasına sahiplerdir. Pozitif elektrik yüklü kolin  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ'ye benzer şekilde, bir hücre membran taşıyıcısı aracılığıyla paratiroid hücrelerine girer ve hem oksifilik hem de şef hücrelerin mitokondrilerinde birikir. Ayrıca, bir transmembran protein sayesinde şef hücreler tarafından alınan kolin, kolin kinaz aracılığıyla fosforile edilir ve ardından hücre zarının gerekli bir bileşeni olan fosfatidilkoline dönüştürülür. Bu bağlamda kolin, hücre zarı fosfolipit biyosentezi ve dolayısıyla artan hücresel dönüşüm için gereklidir (Ferrari et al., 2021). Paratiroid adenomu gibi PTH'nin aşırı salgılandığı durumlarda fosfolipit bağımlı kolin kinaz up regüle edilir ve bu sayede hücrelere kolin alımı artar. Kolin hücreye girdikten sonra fosforile edilir ve içerde tutulur. Buna dayanarak, radyoaktif işaretli kolin PET paratiroid lezyonlarını tespit etmek için kullanılabilir (Kluijfhout et al., 2016). Ancak kolinin genel neoplastik süreçleri izlemesi ve paratiroid hastalığının hedeflenen bir biyobelirteci olmaması gibi dezavantajları da vardır.

Neoplastik hücrelerde kolin alımının, yüksek proliferatif hıza sahip hücrelerde fosfolipit sentezine olan artan talepten kaynaklandığı düşünülmektedir.  $^{18}\text{F}$ -FCH'nin kahverengi tümörlerde de tutulumu mevcuttur (Treglia et al., 2019).

Literatürde  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT'in, konvansiyonel görüntüleme çalışmalarının negatif olduğu hastaların %92'sinde anormal paratiroid bezini belirleyebileceği bildirilmiştir. PET, yüksek mekânsal çözünürlüğü ve lezyon/tiroit aktivite oranı sayesinde küçük ve çoklu bez tutulumlarını tanımlamada üstünlük sağlamaktadır (Resim 1). Ortalama radyasyon dozu yaklaşık 6 mSv olup,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisi ve 4D-BT'ye kıyasla daha düşüktür. Daha kısa görüntüleme süresine, ayrıca  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisinin aksine tek aşamalı görüntüleme ile tamamlanabilme avantajına sahiptir. Bununla birlikte, yüksek maliyet, sınırlı erişilebilirlik ve standardize edilmiş görüntüleme protokolünün olmaması yöntemin başlıca kısıtlılıkları arasında yer almaktadır (Liddy et al., 2017: 47–55c).

**Resim 1:**  $^{18}\text{F}$ -FCH PET/BT'de tiroit bezi sağ lob alt pol komşuluğunda pozitif olarak saptanan paratiroid adenomu



$^{18}\text{F}$ -FCH PET/BT'nin performansı hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif sonuçlardan etkilenebilmektedir. Yanlış pozitiflikler;

diferansiye tiroit karsinomu, metastatik lenf nodları gibi maligniteler ile tiroit nodülleri (özellikle onkositik adenom) veya inflamatuvar lenf nodları gibi benign lezyonlardan kaynaklanabilir. Geç faz görüntülemeye, paratiroid adenomlarında kolin tutulumunun artmaya devam etmesi, buna karşın tiroit parankimi ve inflamatuvar lenf nodlarında azalması ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Ayrıca dinamik erken faz görüntüleme ile lenf nodu ve adenom ayrımının yapılabildiği ve adenom/tiroit oranının lenf nodu/tiroit oranına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Öte yandan yanlış negatiflikler; çok küçük adenomlar, tiroit dokusuna yakın yerleşim, ektopik bezler, MGH, intratiroidal paratiroid adenomları veya otoimmün tiroit hastalıklarında tiroitte oluşan yaygın kolin tutulumu gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Bu tuzaklara rağmen, yüksek mekânsal çözünürlük, üstün lezyon-arka plan oranı ve yarı-kantitatif analiz olanağı sayesinde kolin PET/BT, özellikle US ve <sup>99m</sup>Tc-MİBİ sintigrafisinin yetersiz kaldığı durumlarda daha doğru lokalizasyon sağlamada önemli bir avantaj sunmaktadır (Ferrari et al., 2021).

<sup>18</sup>F-FCH PET/BT’de kullanılan görüntüleme protokolleri ve yarı-kantitatif analiz yöntemleri henüz standardize değildir. Dinamik görüntüleme ile gecikmiş statik çekimlerin karşılaştırıldığı araştırmalarda, maksimum standartlaştırılmış alım değeri (SUVmaks) ve paratiroid/tiroit oranının her iki yöntemde de benzer olduğu, ancak birçok çalışmada geç faz görüntülerde lezyon–zemin kontrastının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca SUVmaks için patolojik ve fizyolojik tutulum arasında kullanılabilecek standart bir eşik değerin bulunmadığı, SUV değerlerinin gerçek pozitif ve yanlış pozitif sonuçlarda benzer olabileceği ifade edilmiştir. Paratiroid/tiroit oranının genellikle 1,2–2,5 arasında olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda SUVmaks ile serum PTH düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu, yüksek SUVmaks değerlerine sahip hastalarda kemik mineral yoğunluğunun daha

düşük olduğu saptanmıştır. Bu farklılıklar, görüntüleme zamanlaması, yarı-kantitatif değerlendirme ve klinik biyokimyasal verilerle ilişkilendirme açısından standardizasyon gereksinimini ortaya koymaktadır (Ferrari et al., 2021).

PHPT hastalarının yaklaşık %2-10'unda ilk ameliyattan sonra persistan veya rekürren HPT gelişir. Bu kliniğe neden olabilecek tanınmayan ektopik bezler ile çoklu bezler varlığında veya negatif preoperatif görüntüleme durumlarında, hiperfonksiyonel paratiroid bezlerinin doğru lokalizasyonu kritik öneme sahiptir. Literatürde reoperatif ortamdaki rolüyle ilgili veriler sınırlı olmasına rağmen, <sup>18</sup>F-FCH PET/BT'nin persistan/rekürren PHPT'li hastalarda hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu tespit etmede 4D-BT ve <sup>99m</sup>Tc-MİBİ sintigrafisine kıyasla üstün performans sunduğu bildirilmektedir (Imperiale et al., 2023).

Imperiale ve ark., <sup>99m</sup>Tc-MİBİ sintigrafisi pozitif 64 PHPT'li hastanın yer aldığı retrospektif çalışmalarında; <sup>18</sup>F-FCH PET/BT'nin ek tanısal değerini araştırmış ve bu yöntemin, özellikle MGH'ta, konvansiyonel görüntülemeye kıyasla daha yüksek doğruluk sağladığını göstermişlerdir. Çalışmada 13 hastada (%20, lezyon bazında 49 tane) görüntüleme yöntemleri arasında uyumsuzluk saptanmış; <sup>18</sup>F-FCH PET/BT, <sup>99m</sup>Tc-MİBİ ile tespit edilemeyen 9 tane ek patolojik bez tanımlamış ve yanlış pozitif olarak değerlendirilen odakların %11'ini doğru şekilde yeniden sınıflandırmıştır. Bu bulgular doğrultusunda, PET/BT'nin cerrahi stratejiyi %11 oranında değiştirdiğini rapor etmişlerdir (Imperiale et al., 2023).

Cuderman ve ark. 103 PHPT'li hastayı içeren prospektif çalışmalarında; preoperatif dönemde yapılan konvansiyonel görüntülemeler (<sup>99m</sup>Tc-MİBİ SPECT/BT, <sup>99m</sup>Tc-MİBİ/<sup>99m</sup>Tc-perteknetat çıkarma görüntüleme ve <sup>99m</sup>Tc-MİBİ çift fazlı görüntüleme) ile <sup>18</sup>F-FCH PET-BT'yi karşılaştırmışlardır. <sup>18</sup>F-FCH

PET-BT'nin tanısal doğruluğu %92 olarak saptanırken, konvansiyonel yöntemlerde bu oran %39–56 olup, konvansiyonel yöntemler kombine kullanıldıklarında %65'e ulaşmıştır. Alt grup analizinde, MGH varlığında PET/BT %88 duyarlılık ile en başarılı yöntem olurken, konvansiyonel görüntülemeler %22–34 (kombine kullanımda %44) duyarlılık göstermiştir. Aynı çalışmada, medyan hacmi 4,1 cm<sup>3</sup> ve medyan ağırlığı 0,5 g olan lezyonların yalnızca PET/BT ile doğru şekilde lokalize edilebildiği, buna karşın SPECT/BT ile kombine edilen geleneksel sintigrafik yöntemlerde bu lezyonların yanlış negatif olarak raporlandığı bildirilmiştir. Yazarlar, yüksek mekânsal çözünürlük ve hassasiyet gibi teknik özellikleri sayesinde PET/BT'nin daha küçük lezyonların lokalizasyonunda tanısal doğruluğunun geleneksel sintigrafik görüntülemeye kıyasla üstün olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, <sup>18</sup>F-FCH PET-BT'nin birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmasının, özellikle MGH'ta ve hiperplazik bezlerde konvansiyonel tekniklerin yetersizliğinden kaynaklanan gereksiz ek görüntüleme ihtiyacını ve buna bağlı radyasyon maruziyetini azaltabileceğini, intraoperatif PTH ölçümüne duyulan gereksinimi birçok olguda ortadan kaldırarak operasyon süresini ve toplam maliyeti düşürebileceğini; böylece persistan veya rekürren hastalık riskinin azalmasına katkı sağlayacağını savunmuşlardır (Cuderman et al., 2020).

Rep ve ark., çalışmalarında, çift izleyicili çıkarma planar sintigrafisi, çift fazlı <sup>99m</sup>Tc-MİBİ SPECT/BT ve <sup>18</sup>F-FCH PET-BT yöntemlerinde uygulanan radyofarmasötiklere bağlı organ dozları ve etkin doz (ED) değerlerini hesaplanmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre, radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben medyan ED; çift izleyicili planar sintigrafi için 7,4 mSv (6,6–8,2 mSv), çift fazlı <sup>99m</sup>Tc-MİBİ SPECT için 5,4 mSv (4,8–6,0 mSv) ve <sup>18</sup>F-FCH PET-BT için 1,9 mSv (1,8–3,0 mSv) olarak tespit etmişlerdir. Hibrit görüntüleme protokollerine erken ve geç BT fazlarının

eklenmesinin, ED’da anlamlı artışlara yol açtığını belirtmişlerdir. Toplam ED, SPECT/BT için %26.4, PET/BT için ise %42.2 oranında artış göstermiştir. Buna rağmen, radyofarmasötik ve BT bileşenlerinin toplam katkısı değerlendirildiğinde, genel ED  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT’de (2,8 mSv)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ SPECT/BT’ye kıyasla (6,8 mSv) daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular,  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT’nin tanısal doğruluk potansiyelinin yanı sıra daha düşük radyasyon maruziyeti sağlamasını da desteklemektedir (Rep et al., 2018).

Beheshti ve ark. PHPT’li 100 hastayı dahil ederek yaptıkları prospektif çalışmalarında;  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT ile  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT/BT’yi karşılaştırmışlardır. Çalışmacılar %93.7’ye karşı %60.8 ile  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT’in,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT/BT’den önemli ölçüde daha yüksek duyarlılık gösterdiğini saptamışlardır. Lezyon bazlı analizde,  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT için duyarlılık, özgüllük, PPD, negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluk sırasıyla %93.7, %96.0, %90.2, %97.4 ve %95.3 iken,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT/BT’nin sırasıyla %60.8, %98.5, %94.1, %86.3 ve %87.7 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, paratiroid adenomu ile hiperplazi arasındaki ayrım da kantitatif analizin etkisi de değerlendirilmiştir. Adenomatöz lezyonların hiperplazik bezlerden daha yüksek bir SUVmax gösterdiğini tespit etmişlerdir (ortalama  $6,80 \pm 3,78$ ’e karşı  $4,53 \pm 0,40$ ), ancak anlamlı istatistiksel farklılık saptanamamıştır ( $p = 0,236$ ). Bunun nedenini, histopatolojide hiperplazi olarak tanımlanan lezyon sayısının az olmasına (dört lezyon) bağlamışlardır. Yazarlar,  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT’nin  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin SPECT/BT’den belirgin şekilde üstün olduğunu, PHPT’li hastalarda küçük paratiroid adenomlarının erken tespiti ve lokalizasyonu için birinci basamak fonksiyonel görüntüleme açısından oldukça umut verici bir potansiyele sahip olduğunu vurgulanmışlardır (Beheshti et al., 2018).

Garnier ve ark. PHPT'li 156 hastayı dahil ederek preoperatif lezyon görüntülemesinde US,  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisi ve  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT'i karşılaştırdıkları retrospektif çalışmalarında; hasta bazlı incelemede duyarlılık ve PPD'i, sırasıyla US,  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisi ve  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT için %60.14 ve %88.30, %46.21 ve %92.42, %97.95 ve %95.97 olarak saptayarak,  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT'nin üstün duyarlılık ve tanısal doğruluk gösterdiğini tespit etmişlerdir. Tek adenomu olan hastalarda duyarlılığı sırasıyla US,  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisi ve  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT için %60, %45.97, %97.83 olarak bulurken, MGH'ı olan 7 hastada ise sırasıyla %57.14, %42.86 ve %100 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada daha önce boyun cerrahisi geçirmemiş hastalarda US,  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisi ve  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT için duyarlılık sırasıyla %60.53, %43.12 ve %97.5 olarak bulunurken, daha önce boyun cerrahisi geçirmiş hastalarda sırasıyla %56.25, %66.67 ve %100 olarak bildirilmiştir. Bu bağlamda araştırmacılar  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT'nin, birinci basamak sintigrafisi negatif persistan ve/veya rekürren HPT olan hastaların tedavisinde yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Tiroit nodülü olmayan hastalarda US,  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisi ve  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT için duyarlılık sırasıyla %61.90, %50 ve %100 olarak bulunurken, tiroit nodülü olan hastalarda ise %58.75, %40 ve %97.59 olarak bildirilmiştir. Multivariate analizinizde tiroit nodülü varlığında  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisinin tanısal performansı belirgin şekilde düşerken ( $p = 0.049$ ,  $RR = 2.046$ ), PET/BT'nin performansı bu durumdan etkilenmemiştir. Çalışmacılar bazı nodüler guatrılar vakalarında, tiroit lezyonlarının daha yüksek  $^{99m}\text{Tc}$ -MİBİ tutulumu göstererek hiperaktif paratiroid lezyonlarını ayırt etmeyi zorlaştırabileceğini belirtmişlerdir. Bu nedenle, sintigrafi yapılmadan US ile tiroit nodülü tespit edildiğinde birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT'nin düşünülmesi faydalı olabileceğini savunmuşlardır. Çalışmacılar kilo, önceki boyun ameliyatı veya tiroit nodülleri gibi faktörlerin  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-

BT'nin performansını etkilemediğini, PHPT nedeniyle preoperatif lezyon tespitinde, özellikle konvansiyonel görüntülemenin uyumsuz veya negatif olduğu ve/veya eşlik eden tiroit patolojisi olan vakalarda  $^{18}\text{F}$ -FCH PET-BT'nin çok daha iyi sonuç verebileceğini vurgulamışlardır (Garnier et al., 2025).

Literatür taramaları, PHPT olgularında kullanılan bir diğer yeni nesil görüntüleme modalitelerinden olan PET/MR'ın preoperatif lokalizasyon çalışmalarında yüksek duyarlılık gösterdiğini ve ikinci basamak bir yöntem olarak etkin biçimde kullanılabileceğini destekleyen çok sayıda çalışma bulunduğunu ortaya koymaktadır. PET/MR, fonksiyonel PET verileri ile yüksek yumuşak doku çözünürlüklü MR tekniğini entegre etmesi sayesinde özellikle küçük, ektopik paratiroid adenomlarının veya multiglandüler lezyonların lokalizasyonunda değerli bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. MR'ın iyonizan radyasyon içermemesi ve dijital PET teknolojisiyle daha düşük radyofarmasötik doz kullanılabilesine imkân vermesi radyasyon maruziyetini azaltarak önemli avantaj sağlar. Bununla birlikte PET/BT'ye kıyasla daha uzun görüntüleme süresi nedeniyle hasta sirkülasyonunun düşük olması, cihaz maliyetlerinin yüksekliği ve standart görüntüleme protokollerinin henüz belirlenmemiş olması yönteminin klinik uygulamasını sınırlayan başlıca dezavantajlardır. Bu nedenle PET/MR, seçilmiş ve kompleks PHPT vakalarında umut vadeden bir seçenek olsa da rutin kullanımı için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Isenschmid et al., 2025).

## **Sonuç**

$^{18}\text{F}$ -CH PET/BT yüksek mekânsal çözünürlüğü, kısa görüntüleme süresi, düşük radyasyon dozu ve küçük ya da multiglandüler lezyonları saptamadaki üstünlüğü sayesinde konvansiyonel yöntemlere (US,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ sintigrafisi, SPECT/BT) ve 4D-BT'e kıyasla paratiroid lezyonlarının tespitinde

daha yüksek doğruluk sunmaktadır. Ancak yüksek maliyet, sınırlı erişilebilirlik, standardize görüntüleme protokolünün olmaması ve yanlış pozitif/negatif sonuçlar yöntemin önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Buna rağmen özellikle servikal cerrahi girişim öyküsü olan, negatif konvansiyonel görüntüleme veya MGH varlığında  $^{18}\text{F}$ -FCH PET/BT'nin cerrahi planlamayı olumlu yönde etkileyen güçlü bir tanısal araç olduğu konusunda büyük bir fikir birliği mevcuttur.

## Kaynakça

Bilezikian, J. P., Bandeira, L., Khan, A., & Cusano, N. E. (2018). Hyperparathyroidism. *Lancet* (London, England), 391(10116), 168–178.

Taniegra E. D. (2004). Hyperparathyroidism. *American family physician*, 69(2), 333–339.

Zarei, A., Karthik, S., Chowdhury, F. U., Patel, C. N., Scarsbrook, A. F., & Vaidyanathan, S. (2022). Multimodality imaging in primary hyperparathyroidism. *Clinical radiology*, 77(6), e401–e416.

Khan, A. A., Hanley, D. A., Rizzoli, R., Bollerslev, J., Young, J. E., Rejnmark, L., Thakker, R., D'Amour, P., Paul, T., Van Uum, S., Shrayyef, M. Z., Goltzman, D., Kaiser, S., Cusano, N. E., Bouillon, R., Mosekilde, L., Kung, A. W., Rao, S. D., Bhadada, S. K., Clarke, B. L., ... Bilezikian, J. P. (2017). Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(1), 1–19.

Glasgow, C., Lau, E. Y. C., Aloj, L., Harper, I., Cheow, H., Das, T., Berman, L., Powlson, A. S., Bashari, W. A., Challis, B. G., Marker, A., Moyle, P., Mohamed, I. A., Schoenmakers, N., Broomfield, J., Oddy, S., Moran, C., Gurnell, M., Jani, P., Masterson, L., ... Casey, R. T. (2022). An Approach to a Patient With Primary Hyperparathyroidism and a Suspected Ectopic Parathyroid Adenoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(6), 1706–1713.

das Neves, M. C., Santos, R. O., & Ohe, M. N. (2022). Surgery for primary hyperparathyroidism. Archives of endocrinology and metabolism, 66(5), 678–688.

Liddy, S., Worsley, D., Torreggiani, W., & Feeney, J. (2017). Preoperative Imaging in Primary Hyperparathyroidism: Literature Review and Recommendations. Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes, 68(1), 47–55.

Beheshti, M., Hehenwarter, L., Paymani, Z., Rendl, G., Imamovic, L., Rettenbacher, R., Tsybrovskyy, O., Langsteger, W., & Pirich, C. (2018). 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 45(10), 1762–1771.

Silva, B. C., & Bilezikian, J. P. (2015). Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. Current opinion in pharmacology, 22, 41–50.

Masi L. (2019). Primary Hyperparathyroidism. Frontiers of hormone research, 51, 1–12.

Allerheiligen, D. A., Schoeber, J., Houston, R. E., Mohl, V. K., & Wildman, K. M. (1998). Hyperparathyroidism. American family physician, 57(8), 1795–1808.

Uludağ, M., & Aygün, N. (2016). Primary hyperparathyroidism: Current situation in the clinical and biochemical presentation. Med Bull Sisli Etfal Hosp, 50(3), 171-180.

Aygün, N., & Uludag, M. (2019). Primer Hiperparatiroidizmde Cerrahi Tedavi: Kime Hangi Tedavi?. Med Bull Sisli Etfal Hosp, 53(3), 201-214.

Kochman M. (2023). Primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis and evaluation according to the Fifth International Workshop guidelines. *Reumatologia*, 61(4), 256–263.

Bilezikian, J. P., Khan, A. A., Silverberg, S. J., Fuleihan, G. E., Marcocci, C., Minisola, S., Perrier, N., Sitges-Serra, A., Thakker, R. V., Guyatt, G., Mannstadt, M., Potts, J. T., Clarke, B. L., Brandi, M. L., & International Workshop on Primary Hyperparathyroidism (2022). Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 37(11), 2293–2314.

Bandeira, F., de Moura Nóbrega, J., de Oliveira, L. B., & Bilezikian, J. (2022). Medical management of primary hyperparathyroidism. *Archives of endocrinology and metabolism*, 66(5), 689–693.

Johnson, N. A., Tublin, M. E., & Ogilvie, J. B. (2007). Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR. American journal of roentgenology*, 188(6), 1706–1715.

Park, H. S., Hong, N., Jeong, J. J., Yun, M., & Rhee, Y. (2022). Update on Preoperative Parathyroid Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 37(5), 744–755.

Sofiyanski, T., Sergieva, S. B., Robev, B. S., & Dimcheva, M. T. (2024). Dual-tracer subtraction scintigraphy combined with SPECT/CT in preoperative patients with primary hyperparathyroidism. *Folia medica*, 66(3), 332–339.

Taillefer, R., Boucher, Y., Potvin, C., & Lambert, R. (1992). Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with

hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 33(10), 1801–1807.

Petranović Ovčariček, P., Giovanella, L., Carrió Gasset, I., Hindić, E., Huellner, M. W., Luster, M., Piccardo, A., Weber, T., Talbot, J. N., & Verburg, F. A. (2021). The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 48(9), 2801–2822.

Kunstman, J. W., Kirsch, J. D., Mahajan, A., & Udelsman, R. (2013). Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(3), 902–912.

Morris, M. A., Saboury, B., Ahlman, M., Malayeri, A. A., Jones, E. C., Chen, C. C., & Millo, C. (2022). Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Frontiers in endocrinology*, 12, 760419.

Gulati, S., Chumber, S., Puri, G., Spalkit, S., Damle, N. A., & Das, C. J. (2023). Multi-modality parathyroid imaging: A shifting paradigm. *World journal of radiology*, 15(3), 69–82.

Kluijfhout, W. P., Pasternak, J. D., Drake, F. T., Beninato, T., Gosnell, J. E., Shen, W. T., Duh, Q. Y., Allen, I. E., Vriens, M. R., de Keizer, B., Pampaloni, M. H., & Suh, I. (2016). Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*, 401(7), 925–935.

Ferrari, C., Santo, G., Mammucci, P., Pisani, A. R., Sardaro, A., & Rubini, G. (2021). Diagnostic Value of Choline PET in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Gland(s): A Comprehensive Overview. *Biomedicines*, 9(3), 231.

Treglia, G., Piccardo, A., Imperiale, A., Strobel, K., Kaufmann, P. A., Prior, J. O., & Giovanella, L. (2019). Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(3), 751–765.

Imperiale, A., Bani, J., Bottoni, G., Latgé, A., Heimburger, C., Catrambone, U., Vix, M., Treglia, G., & Piccardo, A. (2023). Does 18F-Fluorocholine PET/CT add value to positive parathyroid scintigraphy in the presurgical assessment of primary hyperparathyroidism?. *Frontiers in medicine*, 10, 1148287.

Cuderman, A., Senica, K., Rep, S., Hocevar, M., Kocjan, T., Sever, M. J., Zaletel, K., & Lezaic, L. (2020). 18F-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism: Superior Diagnostic Performance to Conventional Scintigraphic Imaging for Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 61(4), 577–583.

Rep, S., Hocevar, M., Vaupotic, J., Zdesar, U., Zaletel, K., & Lezaic, L. (2018). 18F-choline PET/CT for parathyroid scintigraphy: significantly lower radiation exposure of patients in comparison to conventional nuclear medicine imaging approaches. *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection*, 38(1), 343–356.

Garnier, S., Mahéo, C., Potard, G., Cavarec, M. B., Roudaut, N., Thuillier, P., Marianowski, R., Abgral, R., & Leclere, J. C. (2025). Contribution of 18 F-fluorocholine PET-CT to the preoperative localisation of parathyroid adenoma for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Scientific reports*, 15(1), 10018.

Isenschmid, S.K., Schaab, J.A., Gennari, A.G., Inukai, J.I., Morand, G.B., Mueller, S.A., Rupp N.J., Sah, B.R., Schober, V., Muehlematter, U.J., Ovčariček, P.P., Giovanella, L., Liberini V., Kaufmann P. A., Messerli M., & Huellner M.W. (2025) MR Pulse Sequences for Parathyroid Adenoma Imaging Using [18F]fluorocholine PET/MR in Primary Hyperparathyroidism. Nuclear Medicine and Molecular Imaging. <https://doi.org/10.1007/s13139-025-00961-x>.

# NÜKLEER TIPTA İLERİ KLİNİK YAKLAŞIMLAR VE GÜNCEL PERSPEKTİFLER

