

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALFA PARÇACIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN RADYOİZOTOPLARIN
ÜRETİM REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Hatice Kübra KAYA

Ekim 2019

Fizik Anabilim Dalında Hatice Kübra KAYA tarafından hazırlanan ALFA PARÇACIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN RADYOİZOTOPLARIN ÜRETİM REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ adlı Yüksek Lisans Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Saffet NEZİR

Bu tezi okuduğumu ve tezin Yüksek Lisans Tezi olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Abdullah AYDIN

Danışman

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Mahmut BÖYÜKATA

Üye (Danışman) : Prof. Dr. Abdullah AYDIN

Üye : Doç. Dr. Mustafa Hicabi BÖLÜKDEMİR

17/10/2019

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Recep ÇALIN

ÖZET

ALFA PARÇACIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN RADYOİZOTOPLARIN ÜRETİM REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

KAYA, Hatice Kübra

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Abdullah AYDIN

Ekim 2019, (57) sayfa

Bu çalışmada, Alfa parçacık tedavisinde kullanılan ^{225}Ac , ^{211}At ve ^{210}At radyoizotoplarının üretim mekanizmaları incelendi. Tedavi için üretilen radyoizotopların tesir kesitleri TALYS 1.8 koduyla hesaplandı. TALYS 1.8 koduyla yapılan hesaplamaların sonuçları, EXFOR kütüphanesinden alınan deneysel veriler ile karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırma sonucunda yapılan hesaplamalar ile deneysel verilerin uyumuna dikkat çekildi. Alfa Radyonüklid Tedavisi ile Beta Parçacık Tedavisi karşılaştırılarak Alfa Radyonüklid tedavisinin avantajları ve dezavantajları belirlendi. Yapılan çalışmalar sonucunda alınan verimli sonuçlar ışığında Alfa Radyonüklid Tedavisinin kullanılabilir bir yöntem olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Alfa Radyonüklid Tedavi Yöntemi, Alfa Radyonüklid Tedavisinde kullanılan Radyoizotoplar, TALYS kodu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PRODUCTION REACTIONS OF RADIOISOTOPES USED IN ALPHA PARTICLE TREATMENT

KAYA, Hatice Kübra

Kırıkkale University

Institute of Science and Technology

Supervisor: Prof. Dr. Abdullah AYDIN

October 2019, (57) pages

In this study, the production mechanisms of ^{225}Ac , ^{211}At and ^{210}At radioisotopes used in Alpha particle treatment were investigated. The cross-sections of the radioisotopes produced for treatment were calculated with the code TALYS 1.8. The results of the calculations made with the TALYS 1.8 code were compared with the experimental data obtained from the EXFOR library. As a result of the comparison, it was pointed out that the calculations and experimental data were in agreement. The advantages and disadvantages of Alpha Radionuclide therapy were determined by comparing Alpha Radionuclide Therapy and Beta Particle Therapy. In the light of the results obtained from the studies, Alpha Radionuclide Therapy was found to be a usable method.

Key Words: Alpha Radionuclide Treatment, Radioisotopes used in Alpha Radionuclide Therapy, TALYS code

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın hazırlanmasında yardımlarıyla bana danışmanlık eden, bu çalışmanın adını öneren, bu çalışmayı yaparken büyük keyif almamı sağlayan ve çalışma süresince desteğini esirgemeyen değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Abdullah AYDIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynı zamanda bu çalışma süresince, tezimin birçok aşamasında yardımcı olan, başım her sıkıştığında yanımda olarak desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili eşim Bilgehan KAYA'ya, ayrıca yüksek lisansa başladığımdan bu yana her zaman yanımda olan desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli arkadaşım Merve AYDOĞAN'a ve aynı şekilde her zaman yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.MEDİKAL RADYOİZOTOPLARIN ÜRETİM YÖNTEMLERİ VE KULLANIM ALANLARI	5
2.1. Reaktörde Üretilen Radyoizotoplar.....	5
2.1.1 Filyon.....	6
2.2. Hızlandırıcılarda Üretilen Radyoizotoplar.....	7
2.2.1. Lineer (Doğrusal) Hızlandırıcılar.....	8
2.2.2. Siklotron (Dairesel) Hızlandırıcılar.....	11
2.2.3. TAEK Proton Hızlandırıcı Tesisi.....	13
2.4. Jeneratör Yöntemiyle Üretilen Radyoizotoplar.....	14
2.4.1. ²²⁵ Ac/ ²¹³ Bi Jeneratörü.....	16
2.5. Radyoizotoplar ve Kullanım Alanları.....	16
2.5.1. Radyoizotopların Nükleer Tıpta Kullanımları.....	18
3. ALFA RADYONÜKLİD TEDAVİSİ	24
3.1. Giriş.....	24
3.2. Alfa Parçacıkları.....	25
3.2.1. Bir Ortamda Alfa Parçacıklarının Enerji Dağılımı.....	25

3.2.2. Lineer Enerji Transferi.....	26
3.2.3. Bağıl Biyolojik Etkinlik.....	28
3.2.4. Alfa Parçacıklarının Bir Biyolojik Sistemdeki Etkileşimi.....	31
3.2.5. Alfa Radyonüklid Tedavisinin Temelleri.....	31
3.3. Radyoterapi için Alfa Parçacık Yayınlayıcı Radyonüklidler.....	33
3.3.1. Astatin-211.....	35
3.3.2. Terbiyum-149.....	36
3.3.3. Aktinyum-225.....	37
3.3.3.1. ²²⁵ Ac Bozunma Şeması.....	39
3.3.4. Bizmut-213.....	41
3.3.5. Bizmut-212.....	42
3.3.6. Radyum-223.....	43
3.3.7. Radyum-224.....	44
3.3.8. Toryum-227.....	44
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	45
4.1. TALYS-1.8.....	45
4.2. EXFOR Kütüphanesi.....	47
5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	48
5.1. ²⁰⁹ Bi(α ,2n) ²¹¹ At Reaksiyonu.....	49
5.2. ²⁰⁹ Bi(α ,3n) ²¹⁰ At Reaksiyonu.....	50
5.3. ²²⁶ Ra(p,2n) ²²⁵ Ac Reaksiyonu.....	51
6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	52

7. KAYNAKÇA.....54



ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE

Sayfa

2.1. Nükleer tıpta tanı ve tedavi amacıyla kullanılan bazı radyoizotopların üretim şekli, yarılanma süresi, üretim reaksiyonu ve kullanım yerleri.....20

3.1. Alfa radyonüklid tedavisi için faydalı olan önemli alfa yayan radyonüklidlere örnekler.....33



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Bir nükleer reaktörün şematik gösterimi.....	7
2.2. Alvarez DTL'in şematik görünümü.....	10
2.3. Proton Siklotronu.....	12
2.4. Sarayköyde kurulu olan Proton Hızlandırıcı Tesisi.....	14
2.5. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörü.....	15
2.6. ^{225}Ac çekirdeğinin bozunma şeması.....	16
3.1. Ağır bir çekirdeğin bozunması yoluyla alfa parçacığı emisyonu.....	25
3.2. Havadaki bir alfa parçacığının enerji kaybını gösteren Bragg eğrisi.....	26
3.3. Biyolojik sistemde iki farklı alfa parçacığının lineer enerji transferi (LET).....	27
3.4. LET değerlerine karşılık RBE değerleri.....	29
3.5. Alfa yayan radyoizotoplar için yüksek RBE değeri için LET fonksiyonu.....	30
3.6. Alfa parçacığının çift sarmallı DNA molekülü içinden geçişi.....	32
3.7. Doğal toryumun (^{232}Th) bozunma serisinin şeması.....	34
3.8. ^{211}At 'nin bozunma şeması.....	35
3.9. ^{149}Tb 'nin bozunma şeması.....	36
3.10. Yapay olarak üretilen $^{237}\text{Np} / ^{233}\text{U}$ 'nun bozunma serisi.....	38

3.11. ^{225}Ac radyoizotopunun bozunma şeması.....	39
3.12. ^{225}Ac radyoizotopundan yayılan dört alfa parçacığının LET'i.....	40
3.13. ^{213}Bi 'nin bozunma şeması.....	41
3.14. ^{212}Bi 'nin bozunma şeması.....	42
3.15. ^{223}Ra 'nın üretimini gösteren ^{235}U 'nun bozunma şeması.....	43
3.16. ^{223}Ra 'nın bozunma şeması.....	43
3.17. ^{224}Ra 'nın bozunma şeması.....	44
4.1. $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ nükleer reaksiyonuna ait EXFOR kütüphanesinden deneysel veri gösterimi.....	47
5.1. $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ Reaksiyonu.....	49
5.2. $^{209}\text{Bi}(\alpha,3n)^{210}\text{At}$ Reaksiyonu.....	50
5.3. $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ Reaksiyonu.....	51

SİMGELER DİZİNİ

$t_{1/2}$	Yarı ömür
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
σ_R	Reaksiyon Tesir Kesiti

KISALTMALAR DİZİNİ

LET	Lineer Enerji Transferi
RBE	Bağıl Biyolojik Etkinlik
QF	Doz Kalite Faktörü
WR	Radyasyon Ağırlık Faktörü
EC	Elektron Yakalama
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
IAEA	Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı
PEEK	Polieter eter keton
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi

1. GİRİŞ

Radyofarmasötikler, tıpta tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif maddelerdir. Tıpta kullanılmak üzere hazırlanan bu radyofarmasötiklerin bileşiminde, radyoaktif çekirdek içeren organik veya anorganik maddeler bulunur. Nükleer Tıpta kullanılan radyofarmasötiklerin hemen hemen %95'i tanı, %5'i ise tedavi amacıyla kullanılır. İnsanlara verilen bu radyofarmasötikler steril ve pirojensiz (ateş yükseltici etkisi olmayan) olmalıdır. Diğer ilaçlar gibi tüm kalite ve kontrolleri de yapılmaktadır (Demir, 2008).

Nükleer Tıpta radyoaktif elementlerin tedavide kullanılmasında temel prensip, bir organ veya doku içerisine lokal olarak verilen veya metabolik taşıyıcılar aracılığı ile hedef dokuya yönlendirilen radyoaktif maddelerin, çevresine yaydığı ışınlar yoluyla hedef hücrelerde oluşturduğu yıkıcı etkiden faydalanmaktır (Demir, 2008).

Bu amaçla gerek onkolojik amaçlı gerekse onkoloji uygulamaları dışında, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış birçok radyonüklidin tedavi amaçlı uygulaması bulunmaktadır. Genel olarak kanser tedavisinde kullanılan lokal (cerrahi, radyoterapi, ve lokal kemoterapi) veya sistemik (kemoterapi) tedavi yaklaşımlarından farklı olarak Nükleer Tıp, kanser tedavisinde hedefe yönlendirilmiş sistemik tedavi yaklaşımını kullanmaktadır (Demir, 2008).

Bu tedavilerde amaç, hedef hücrelerde radyasyon etkisine bağlı sitotoksik etki (hücre ölümü) oluşturulurken, hedef hücreleri çevreleyen dokularda hücre hasarını mümkün olan en az seviyede tutmak ve vücudun geri kalan kısımlarını radyasyonun zararlı etkilerinden korumaktır (Demir, 2008).

Radyoaktif maddeler ışınla yaparak belli bir yarı ömür kuralı uyarınca sürekli azalma gösterirler. Ayrıca vücuttan idrarla ve bağırsaklar yoluyla da atılmaktadırlar. Her maddenin farklı bir yarı ömrü olduğundan bunların vücuttan atılmaları da farklıdır. Bununla ilgili bilgiyi doktorlar hastalara bildirmektedir.

Nükleer tıpta en çok kullanılan radyoaktif maddelerden ^{99m}Tc , 6 saatlik bir yarı ömrü olduğundan vücuttan atılma süresi de kısadır, 24 saatte vücuttan tamamı atılır (Demir, 2008).

Tiroit tedavisinde kullanılan ^{131}I ise 1 ayda vücuttan atılmaktadır. Nükleer Tıpta, kullanılan radyonüklidlerin vücuttan atılma süreleri de yarı ömür süreleriyle değişim göstermektedir (Demir, 2008).

Radyoizotoplar siklotronunda, reaktörde, nötron jeneratörü ve lineer hızlandırıcılarda üretilmektedir. Son yıllarda tedavi amaçlı radyoizotopların kullanımında hızlı bir artış gözlenmektedir. Özellikle hedefe yönlendirilmiş alfa tedavisi (Targeted Alpha Therapy (TAT)) önemli bir kanser tedavi yöntemidir. Bu yöntemde, seçilen kanserli hücreler alfa parçacık radyasyonu ile yok edilirler (Apostolidis, 2004).

Bu yöntem, alfa yayınlı radyonüklidlerin kanserli hücreleri seçebilecek monoklonal (tek hücreli) antikolar veya peptitler gibi taşıyıcı moleküllere bağlanması ve bu yolla kanserli hücreleri yok etme esasına dayanır. Alfa parçacıklarının insan dokusunda beta ve gama ışınlarına göre, çok daha kısa mesafe almalarından (<100 μm) dolayı, bu yöntem sağlıklı dokulara en az zararı vererek, gerekli radyasyonu hedef olarak belirlenmiş kanser hücrelerine aktarma potansiyeline sahiptir (Apostolidis, 2004).

Buna ek olarak, seçilen radyoizotopların yarı ömürleri kısa olduğundan (^{213}Bi – 46 dakika) tedaviden sonra vücuttaki radyasyon miktarı da sınırlanmış olur. Alfa ve beta parçacıkları arasındaki büyük kütle farkından dolayı farklı biyolojik etkiler ortaya çıkar (Apostolidis, 2004).

Hedefe yönlendirilmiş alfa tedavisi için kullanılan alfa yayınlı çekirdeklerin sayısı sınırlı olmakla birlikte Ac-225/Bi-213 jeneratörünün kullanılması yaygınlaşmaktadır. Bu radyoizotopların elde edilmesinde kullanılan farklı nükleer reaksiyonların incelenerek, tesir kesitleri ve uygun enerji aralıkları gibi parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılması üretim verimliliği açısından son derece önemlidir (Apostolidis, 2004).

Bunun için farklı reaksiyonların tesir kesitlerinin hesaplanması, en uygun enerji aralıklarının belirlenmesi, izotopik kirliliklerin saptanması amacıyla nükleer reaksiyon mekanizmalarının incelenmesi, mevcut nükleer reaksiyon modellerinin geliştirilmesi gibi birçok önemli uygulama alanları vardır (Apostolidis, 2004).

Bu çalışmanın amacı, hedefe yönlendirilmiş alfa parçacık tedavisinde kullanılan ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{211}At ve ^{210}At radyoizotopların üretim mekanizmalarını incelemek ve bunun için gerekli nükleer reaksiyonları belirleyerek bu nükleer reaksiyonların tesir kesitlerini hesaplamaktır. Ayrıca elde edilecek sonuçlardan üretim verimlerinin en iyi olduğu parametreleri belirlemek ve sonuçları deneysel verilerle karşılaştırmaktır.

Hedefe yönlendirilmiş Alfa Radyonüklid tedavisi kanserle mücadelede kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yönteminde kullanılan radyonüklidlerin üretilmesi ile ilgili olarak literatürde birçok deneysel ve teorik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Apostolidis ve arkadaşları, 30 MeV'lik bir proton siklotronunda $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ reaksiyonu kullanılarak ^{225}Ac üretimine ait deneysel çalışmalar yapmıştır (Apostolidis, 2004).

Zhuikov ve Kalmykov tarafından, hızlı veya termal nötronlar, fotonükleer reaksiyonlar, hızlandırılmış protonlar veya diğer yüklü parçacıklar yoluyla ^{226}Ra hedefinden ^{225}Ac radyoizotopunun üretilmesiyle ilgili çalışmalar yapmıştır (Zhuikov, 2011).

Zhuikov ve Kalmykov tarafından, doğal ^{232}Th 'nin orta enerjili protonlarla ışınlanması ile ^{225}Ac ve ^{223}Ra üretim tesir kesitlerini ölçmüşlerdir (Zhuikov, 2011).

Lebeda O, Jiran R, Rális J tarafından, $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ reaksiyonu ile ^{211}At 'nin üretimi için deneysel çalışmalar yapılmıştır ve incelenmiştir (Knapp, 2016).

Lebeda O, Jiran R, Rális J tarafından, $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ reaksiyonu ile ^{210}At 'nin üretimi için deneysel çalışmalar yapılmıştır (Knapp, 2016).

J.W. Weidner tarafından, $^{232}\text{Th}(p,x)^{225}\text{Ac}$ reaksiyonu ile ^{225}Ac radyoizotopunun üretimi incelenmiştir (Weidner, 2014).

1960'ların başlarında, Lefort ve ark. deneysel olarak, 150 MeV'lik bir proton enerjisiyle, ^{232}Th 'nin proton ile bombardıman edilmesiyle ^{225}Ac ve ^{223}Ra 'nın üretim tesir kesitlerini ölçmüşlerdir ve Gauvin de 43-115 MeV aralığındaki proton enerjilerindeki ^{225}Ac 'nin üretim kesitlerini ölçmüştür (Zhuikov, 2011).

Tezin ikinci bölümünde, medikal radyoizotopların üretim yöntemleri ve radyoizotopların kullanım alanlarından; üçüncü bölümünde, alfa radyonüklid tedaviden; dördüncü bölümünde, materyal ve yöntemlerden; beşinci bölümde araştırma bulgularından bahsedildi ve altıncı bölümde ise tartışma ve sonuçlar ele alındı.

2. MEDİKAL RADYOİZOTOPLARIN ÜRETİM YÖNTEMLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Günümüzde gelişen teknolojiyle, nükleer tıpta kullanılan radyoizotoplar yapay olarak üretilmektedir.

Nükleer tıpta kullanılan bütün radyoizotoplar, farklı üretim yöntemleri ile genel olarak üç ana başlık altında toplanır. Bu üretim yöntemleri aşağıda verilmektedir:

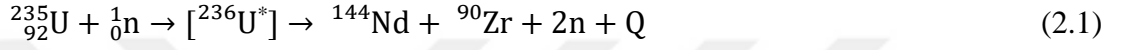
- Reaktörde Üretilen Radyoizotoplar,
- Hızlandırıcıda Üretilen Radyoizotoplar,
- Jeneratör Sistemi ile Üretilen Radyoizotoplar

2.1 Reaktörde Üretilen Radyoizotoplar

Nükleer reaktörler, ^{233}U , ^{232}Th , ^{229}Th ve ^{244}Pu gibi elementlerin atom çekirdeklerinin parçalanması sonucu enerji elde edilen güç kaynaklarıdır. Nükleer reaktörler, zincirleme çekirdek tepkimelerinin başlatılıp sürekli ve kontrollü şekilde devam ettirildiği araçlardır. Reaktörde genellikle enerji üretiminde nükleer reaksiyonla fisyon ürünleri oluşur, bunun yanında aynı zamanda hedef malzemeler kaynak nötronları oluşturan nükleer reaksiyon ürünü nötronla bombardıman edilmesi neticesinde yeni nötron girişli nükleer reaksiyon oluşturulur (Savaş, 2013).

2.1.1 Filyon

^{235}U veya ^{239}Pu gibi ağır çekirdekli bir atomun kendiliğinden bölünmesi ya da nötron bombardımanı ile filyon yapan çekirdekten daha sıkı bağı ve daha küçük iki parçaya bölünmesi ile bu olay gerçekleşir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesiyle iki filyon ürününün yanı sıra iki veya üç nötron ve önemli miktarda enerji açığa çıkar. Bu reaksiyonlar ekzoerjik (dışarı ısı veren) tepkimeler olduklarından, reaksiyon sonunda enerji açığa çıkar. Reaksiyon sonunda nötron açığa çıktığı için bu reaksiyonlar aynı zamanda nötron kaynaklarıdır (Martin, 2013). Bir filyon reaksiyonu,

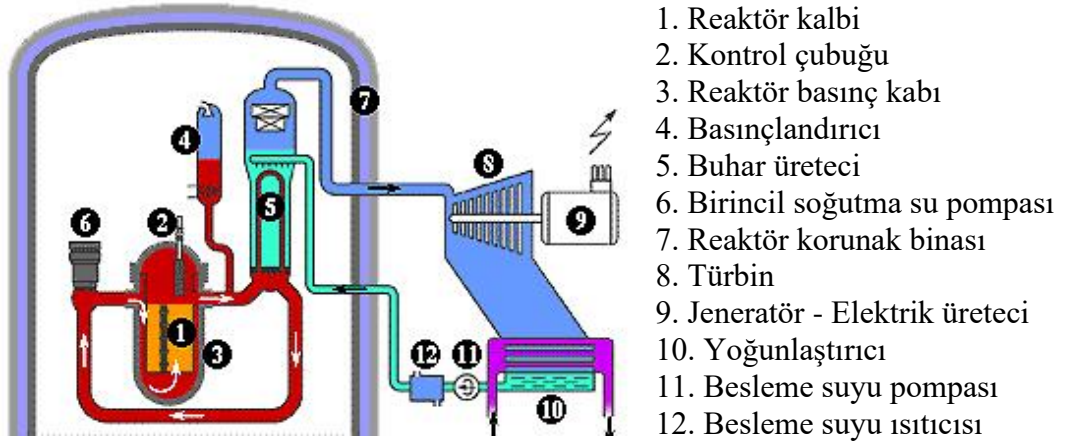


şeklindedir (Martin, 2013).

Bir nötronla bombardıman edilmesi ile ^{235}U çekirdeği birçok yolla bozuna bildiğinden, farklı reaksiyonlar gerçekleşebilir. Fakat gözlemlemiş olduğumuz ürünlerin çoğu radyoaktif ve çok farklı yarı ömürlere sahiplerdir (Martin, 2013).

Nükleer filyon olayının keşfi sadece fiziği değil dünyayı da değiştirdi. ^{235}U radyoaktif çekirdeğinin filyonuyla; nötronlar, çok sayıda filyon ürünleriyle birlikte büyük miktarda enerji elde edildi (Martin, 2013).

Nükleer reaktörlerde filyon sonucu elde edilen radyoizotopların birçoğu nükleer tıp için faydalıdır. ^{235}U 'in bozunmasıyla tıpta kullanılan radyoizotoplar ^{90}Sr , ^{99}Mo , ^{131}I , ^{133}Xe ve ^{137}Cs filyon ürünü atomlar üretilir (Martin, 2013).



Şekil 2.1 Bir nükleer reaktörün şematik gösterimi (TAEK)

2.2 Hızlandırıcılarda Üretilen Radyoizotoplar

Parçacık hızlandırıcıları, yüklü temel parçacık (elektron, pozitron, proton, döteryum, trityum gibi) demetleri üreten ve hızlandıran sistemlerdir. Hızlandırıcı içindeki parçacıklara EM alan uygulandığında, parçacık üzerinde iki kuvvet etkili olur. Biri manyetik alan diğeri ise elektrik alan kuvvetidir. Manyetik alanın parçacığın enerjisine etkisi yoktur, sadece parçacığın hızlandırıcı içinde yönünün sapmasında etkili olur. EM dalganın elektrik alanı bileşeni ise gideceği yol üzerinde bulunan parçacıklara itme kuvveti uygular. Hızlandırılan parçacıklar negatif yüklü ise uygulanan kuvvetin yönü elektrik alanın yönüyle ters, parçacıklar pozitif yüklü ise kuvvetin yönü elektrik alanın yönüyle aynı olur. Yüklü parçacıklar EM dalga ile birlikte aynı yönde hareket etme eğilimindedir.

Parçacıkları hızlandırıcıda iten bu EM dalgalar, mikrodalga fırınların daha gelişmiş olan klistronlardan sağlanır. Klistronlardan üretilen mikrodalgalar hızlandırıcıya dalga kılavuzları ile taşınır (Demir, 2008).

2.2.1 Lineer (Doğrusal) Hızlandırıcılar

Doğrusal hızlandırıcılar, İngilizce’de kısaca linac (linear accelerator kelimelerinden türetilmiştir) olarak adlandırılır ve bu terim sadece alternatif akım ile çalışan doğrusal hızlandırıcılar için kullanılır. Wideröe doğrusal hızlandırıcısı, hızlandırılacak parçacıkların oluşturulduğu bir iyon kaynağı ve alternatif akım kaynağına bağlanmış bir dizi metal sürüklenme tüpünden oluşmaktadır. Metal sürüklenme tüpleri alternatif akım kaynağının kutuplarına kablolar ile bağlanmıştır ve bu bağlantılar sayesinde tüplerin üzerlerine elektrik yükleri taşınmaktadır. İki ardışık sürüklenme tüpü alternatif akım kaynağının farklı kutuplarına bağlandığından iki ardışık sürüklenme tüpü zıt elektrik yükleri ile yüklenir ve iki sürüklenme tüpü arasında kalan boşlukta (hızlanma boşluğu) elektrik alan oluşur. Sürüklenme tüplerinin içinde elektrik alan oluşmaz bu sebeple parçacıklar sürüklenme tüplerinin içinden geçerken sabit hızda hareket ederler. Alternatif akım kaynağı kullanıldığından her tüpün üzerindeki elektrik yükü kaynağın periyodunun (T) yarısı kadar bir zamanda işaret değiştirir. Bu sebeple bir hızlanma boşluğundaki elektrik alan da her T/2 sürede yön değiştirir (Krane, K., S., 2002).

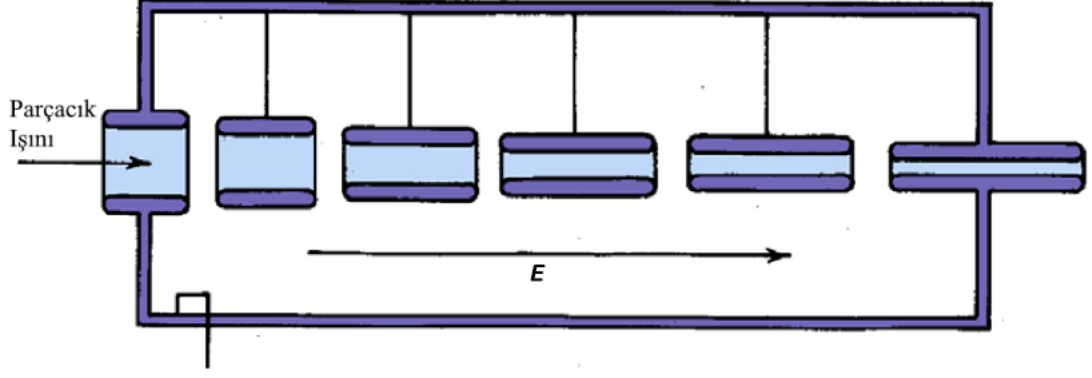
Elektrik alan iki ardışık hızlanma boşluğunda farklı yönde oluşur bu sebeple, belirli bir anda (t_0), bir hızlanma boşluğunda elektrik alan parçacıkları hızlandıracak özellikte ise bir sonraki hızlanma boşluğunda elektrik alan parçacıkları yavaşlatacak özelliktedir.

Fakat, T/2 süre sonra elektrik alanlar yön değiştireceğinden $t_0 + T/2$ süresinde hızlanma boşluklarında parçacıklara yapılan etki t_0 anındakine göre zıt olur (Krane, K., S., 2002).

Parçacıkların her hızlanma boşluğunda hızlanabilmesi için, parçacıkların bir hızlanma boşluğundan diğer hızlanma boşluğuna gidiş süresi T/2 olmalıdır. Parçacıklar her hızlanma boşluğunda hızlandıklarından, elektrik alan ile parçacıklar arasında eşzamanlılığı sağlamak için parçacıklar hızlandıkça sürüklenme tüplerinin boylarının artırılması gerekmektedir. Bir hızlanma boşluğundan sonra parçacığın hızı V_n ise ondan sonra gelecek sürüklenme tüpünün uzunluğu $L = V_n * T/2$ olmalıdır. Elektron gibi hafif parçacıkların hızları ağır iyonlara göre çok çabuk artar.

Wideroe'nin hızlandırıcısında hafif parçacıklar hızlandırılırsa eş zamanlılığı sağlamak için çok uzun sürüklenme tüplerine ihtiyaç duyulacağından, Wideroe'nin hızlandırıcısı hafif parçacıkları hızlandırmak için pratik değildir. Wideroe doğrusal hızlandırıcısının sürüklenme tüplerinin boyunu dolayısıyla hızlandırıcının boyunu kısaltmak için yüksek frekanslı (düşük periyotlu) üreteçler kullanmak gerekmektedir. 1930'lu yıllarda radarlarda kullanılmak üzere yüksek frekanslı RF üreteçleri geliştirildi. Fakat, Wideroe doğrusal hızlandırıcısında RF üretici kablo ile sürüklenme tüplerine bağlı olduğundan yüksek frekanslarda (10 MHz den büyük frekanslarda) bu yapı anten özelliği göstermektedir. Böyle bir yapı RF üreticiden aldığı gücü elektromanyetik dalga olarak etrafa yayacağından parçacıkları yüksek enerjilere çıkarmak için verimli değildir (Krane, K., S., 2002).

1947 yılında Amerikalı fizikçi Luis Alvarez yüksek frekanslarda parçacıkları hızlandırabilecek bir sistem geliştirdi ve Alvarez sürüklenme tüplü doğrusal hızlandırıcı (DTL:Drift Tube Linac) olarak adlandırılan yapıyı üretti. Alvarez'in ürettiği doğrusal hızlandırıcı 200 MHz frekansta çalışan bir proton hızlandırıcısıydı. Bu yapı günümüzde de proton hızlandırıcılarında yaklaşık 3-100 MeV enerji aralığında kullanılmaktadır. DTL'in çalışma prensibi iletken silindirik bir kovuk içerisine gönderilen elektromanyetik dalganın kovuk içerisinde elektrik alan oluşturması ve bu elektrik alanın belirli bir frekansta salınım yapması prensibine dayanmaktadır. Şekil 2.2'de görülebileceği gibi DTL içerisine sürüklenme tüpleri yerleştirilmiş iletken bir silindirik kovuktan meydana gelmektedir (Krane, K., S., 2002). Kovuk içerisine RF üreticiden gelen elektromanyetik dalga gönderildiğinde, silindir eksenine paralel yönde elektrik alan oluşmaktadır (Krane, K., S., 2002).



Şekil 2.2 Alvarez DTL'in şematik görünümü (Humphries, 1986)

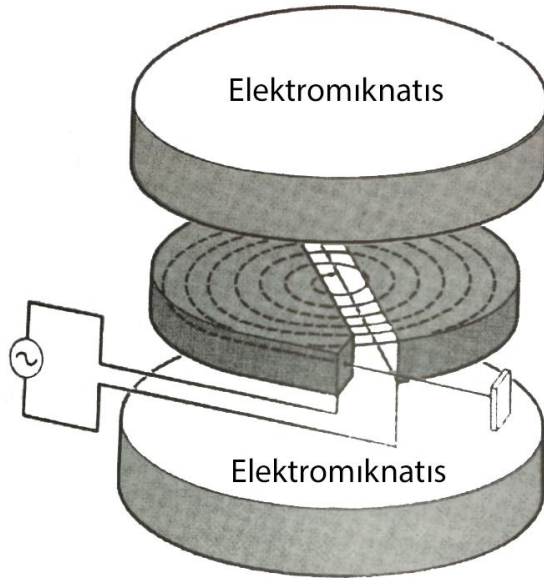
Silindir kovuk içerisinde sürüklenme tüpleri olmasa bile elektrik alan oluşmaktadır. Kovuk içerisinde her noktada elektrik alan çizgileri belirli bir anda (t_0) aynı yönü göstermektedir. Elektrik alan kovuk içerisinde salınım yaptığından yarım RF periyodu kadar süre geçtiğinde ($t_0 + T/2$ anında) elektrik alan çizgileri t_0 anına göre zıt yönü gösterecektir. İçinde elektromanyetik alan indüklenmiş boş bir silindirik kovuğun içine silindir eksenini üzerinde parçacıklar gönderildiğinde kovuk içerisinde bulunan elektrik alan sayesinde parçacıklar hızlandırılabilir. Fakat, boş ve uzun bir kovuk içerisinde parçacıklar ilerlerken elektrik alan yön değiştireceğinden parçacıklar kovuğu terk edene kadar arka arkaya bazen hareket yönlerinde, bazen de hareket yönlerine zıt yönde elektriksel kuvvet hissederler. Bu işlem sırasında kovuk içerisinde net ivmelenme sıfır olur (Krane, K., S., 2002).

Kovuğa içine, uygun uzunlukta metal sürüklenme tüpleri, uygun yerlere yerleştirildiğinde, kovuk içerisinde hareket eden parçacıklar yavaşlatıcı etki yapan elektrik alandan korunabilirler. Böylece parçacıklar iki sürüklenme tüpü arasında hızlanırlar, sürüklenme tüpleri içinde sabit hızda hareket ederler. Parçacıkların her hızlanma boşluğunda hızlanabilmesi için, sürüklenme tüplerinin boylarının elektrik alan ile parçacıkların eşzamanlılığını koruyacak şekilde ayarlanması büyük önem taşımaktadır. DTL'de bir hızlanma boşluğundan sonra parçacığın hızı V_n ise ondan sonra gelecek sürüklenme tüpünün uzunluğu $L = V_n * T$ olmalıdır (Krane, K., S., 2002).

Günümüze kadar, Wideroe'nin parçacıklar ve elektrik alan arasındaki eşzamanlılık prensibi çerçevesinde birçok normal iletken ve süperiletken RF kovuğu geliştirilmiştir. Günümüzde inşa edilen doğrusal hızlandırıcılarda, tek bir hızlandırma yapısı kullanmak yerine değişik hızlarda değişik hızlandırıcı yapıları kullanılmaktadır. Bu yapıların seçilmesinde en önemli kriterlerden biri, parçacık hızlandırma sırasında elektrik güç tüketimini en aza indirmektir (Krane, K., S., 2002).

2.2.2 Siklotron (Dairesel) Hızlandırıcılar

Dairesel hızlandırıcılar isimlerinden de anlaşılacağı gibi daire şeklindedirler. Günümüzde en çok kullanılan dairese hızlandırıcı tipleri siklotron (cyclotron) ve eş zamanlayıcıdır (synchrotron). Siklotron (cyclotron); proton, döteron ve alfa parçığı gibi yüklü parçacıkları yani ağır iyonları hedef malzemelerle reaksiyona girebilecek şekilde yüksek enerjilere çıkaran hızlandırıcıdır. Eş zamanlayıcı (synchrotron), parçacıkları manyetik alan sayesinde bir dairese yörüngede hareket ettirme prensibine dayanır. Siklotronda, düzgün manyetik alan ve RF kavite (boşluk) kullanır. Siklotron yani bu hızlandırma kavitelele D şeklinde iki yarım dairese odacıklara ayrılmış magnetlerden oluşur. Bu magnetler arasında boşluk vardır. Bu boşlukta bir iyon kaynağı bulunur. Hızlandırma alanı magnetlerin içinde gerçekleşir. Boşluktan geçip diğer magnetle geçen parçacık değişen manyetik alan sayesinde dairese yörüngede kalır (Krane, K., S., 2002). İlk başarılı siklotron 1931 yılında Ernest Lawrence ve öğrencisi M. Stanley Livingston tarafından geliştirildi. Bu siklotron 1.8 kV'luk RF üretici kullanarak protonları 80 keV'e kadar hızlandırdı. Şekil 2.3'de siklotron şematik olarak gösterilmiştir (Krane, K., S., 2002).



Şekil 2.3 Proton Siklotronu (Krane, K., S., 2002)

Parçacıklar siklotronun merkezinde bulunan kaynaktan üretilir ve manyetik alan sayesinde dairesel hareket yapmaya başlarlar. Parçacıklar D-plakalar arasından geçerken elektrik alan sayesinde hızlandırılırlar. Sabit hızlı bir parçacık sabit manyetik alanda hareket ederken dairesel bir yörünge izler. Eğer parçacığın hızı arttırılırsa izlediği yörüngenin yarı çapı da artar. Siklotronda parçacıkların hızı, parçacıklar D-plakaların arasından her geçtiklerinde arttığından, parçacıklar, dairesel bir yörüngede hareket etmek yerine spiral bir yörünge izlerler (Krane, K., S., 2002).

Düşük hızlarda parçacıkların hızı artsa bile dönme frekansı değişmeyeceğinden parçacıklar ve elektrik alan arasındaki eşzamanlılık korunur. Fakat, parçacıklar ışık hızına yakın hızlara çıktığında hız arttıkça dönme frekansı azalır. Bu sebeple yüksek hızlara çıkıldığında, parçacıklar ve elektrik alan arasındaki eşzamanlılığın korunması için, RF üreticinin frekansı da azaltılmalıdır (Krane, K., S., 2002).

Bu sistem ile üretilen radyoizotoplarda, hedef çekirdeği pozitif bir yükte bombardıman edilmesi neticesinde atom numarası değişir. Bundan dolayı hedef çekirdek ile ürün çekirdek birbirlerinden farklı olurlar. Böylece, siklotron

aktivasyonu sürecinde genellikle taşıyıcısız (no-carrier) ürünler elde edilir (Cherry, S. R., 2003).

Siklotronda üretilen ve nükleer tıpta kullanılan radyonüklidlere örnek verecek olursak ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl , ve ^{225}Ac verilebilir (Demir, 2008).

2.2.3 TAEK Proton Hızlandırıcı Tesisi

Şimdi Türkiye'deki potansiyele gelecek olursak; ülkemizde yerli olanaklarla kurulmuş olan radyoizotop ve radyofarmasotik üretiminin yanında bilim ve teknoloji alanında çalışmalarının yapılması ve eğitim amacıyla Ankara'da TAEK'e bağlı Sarayköy Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi (SANAEM)'nde kurulmuş bir Proton Hızlandırıcı Tesisi (PHT) bulunmaktadır (Şekil 2.4) (TAEK, 2012).

Bu Proton Hızlandırıcı Tesisi (PHT); 15-30 MeV'lik değişken demet enerjili ve toplam 1,2 mA değişken demet akımına sahip dairesel bir proton hızlandırıcısı ve hedef sistemler ile radyofarmasotik üretim ve kalite kontrol laboratuvarlardan oluşmaktadır (TAEK, 2012).

Hızlandırıcı teknolojisi 20. yüzyılda insanlığın hizmetine girmiş en önemli üretken teknolojilerdendir. Bu özelliğiyle hızlandırıcılar, bilim ve teknolojinin pek çok alanına önder olmuştur. Bilim ve teknolojide söz sahibi olan ülkelerin tamamında farklı amaçlarla kurulmuş hızlandırıcılar bulunmaktadır (TAEK, 2012).

Günümüzde hızlandırıcılar; biyolojiden sağlığa, malzeme biliminden metalürjiye, temel parçacıklardan evrenin sırlarının keşfine kadar bilimsel çalışmaların odağında bulunmaktadır. Dünyada değişik amaçlara hizmet eden ve farklı teknolojik özelliklere sahip 18.000 civarında hızlandırıcı bulunmaktadır (TAEK, 2012).

TAEK Proton Hızlandırıcı Tesisi (TAEK-PHT)'nin faaliyete girmesi ülkemiz adına fayda sağlamaktadır. Bu sebeple hızlandırıcıya dayalı farklı türde radyoizotop üretme ve ArGe projelerine katılma olanağı sunar (TAEK, 2012).



Şekil 2.4 Sarayköy’de kurulu olan CYCLONE-30 siklotron tipi proton hızlandırıcı sistemi (TAEK, 2012)

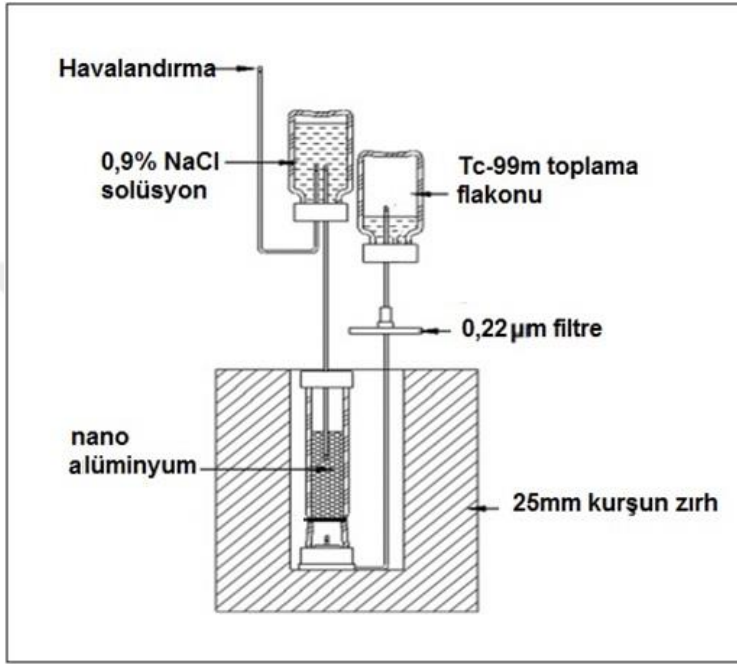
2.4 Jeneratör Yöntemiyle Üretilen Radyoizotoplar

Nükleer Tıpta kullanılan radyoizotopların bir kısmı üretim, depolama ve taşıma gibi birçok problemleri nedeniyle doğrudan üretimleri hızlandırıcı ya da reaktörlerde gerçekleşmez. Tıpta kullanılan ilk radyoizotopların yarı-ömürleri oldukça uzun olduğundan üretildikleri yerden hastanelere ulaşmaları için yeterli ömre sahiptiler. Bu radyoizotoplar oldukça uzun yarı-ömre sahip olduklarından dolayı hastaya ve nükleer tıp çalışanlarına vermiş olduğu radyasyon dozu da o kadar fazla olmaktadır. Bu sorunu çözmek için jeneratör yöntemi geliştirilmiştir (Demir, 2008).

Ana-kız radyonüklid çiftini özel bir yöntemle ayıran ve kız nüklidi kullanıma hazır hale getiren sistemlere nükleer tıpta radyonüklid jeneratörü denir. Ana ürün radyoaktif bozunmaya uğradıkça kız ürün oluşur (Demir, 2008).

Nükleer tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörlerinde ana ürünün fiziksel yarılanma süresi, kız ürünün fiziksel yarılanma süresinden biraz uzun (saatler ya da günler derecesinde) olmalıdır (Demir, 2008).

Bir ayırma yöntemi ile kız çekirdek belirli aralıklarda elde edilebilir (Şekil 2.5). Kız çekirdeğin ayrılması olayına sağım denir (Demir, 2008).



Şekil 2.5 $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörü (Chakravarty, 2012)

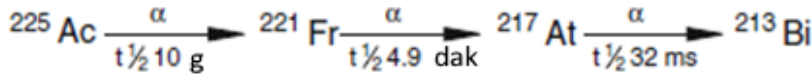
Yapılan sağımda genellikle önceki gün sağılan radyoaktivite miktarının % 75-80 'i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ aktivitesi sağılmaktadır. Sağımdan sonra kız çekirdek üretimi tekrar yenilenir ve 24 saat sonra maksimum düzeye ulaşır (Demir, 2008). Bir hafta kadar bir süre yüksek oranda radyoizotop üretimi sağlanabilir. Tıpta kullanılan diğer önemli jeneratör sistemleri:

- Stronsiyum-82 / Rubidyum-82
- Germanyum-68 / Galyum-68
- Rubidyum-81 / Kripton-81m
- Kalay-113 / İndiyum-113m
- Molibden-99 / Teknesyum-99 (Demir, 2008).

2.4.1 ^{225}Ac / ^{213}Bi Jeneratörü

Hedefe yönlendirilmiş Alfa Tedavisi için kullanılan alfa yayıcı çekirdeklerin sayısı sınırlı olmakla birlikte Ac-225/Bi-213 jeneratörünün kullanılması yaygınlaşmaktadır (Aydın, A. ve Kaplan, A. 2013).

^{225}Ac radyoizotopunun bozunma ürünü olan kız çekirdeği ^{213}Bi radyoizotopudur. Nükleer tıpta kullanılan bu jeneratör sistemi $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ dört alfa parçacığı yayınlarak ^{213}Bi 'a bozunur. Bu iki radyoizotop Hedefe yönlendirilmiş Alfa Tedavisi için oldukça önemli çekirdeklerdir. ^{225}Ac radyoizotopunun bozunması ile elde edilen ^{213}Bi radyoizotopu kısa bir yarı ömrü olduğu için hedef hücreye yani tümörlü hücreye gönderildiği zaman direkt tümörlü hücre ile etkileşime girer ve 46 dakikalık bir yarı ömrü olduğundan, çevre dokulara ise en az zararı vermiş olur (Şekil 2.6) (Knapp, 2016).



Şekil 2.6 ^{225}Ac çekirdeğinin bozunma şeması (Knapp, 2016)

2.5 Radyoizotoplar ve Kullanım Alanları

Radyoizotop; çekirdek izotoplarının radyoaktif izotoplarına verilen isimdir. Bilindiği üzere 1000'in üzerinde radyoizotop bulunmaktadır. Örneğin; hidrojenin ^1H (hidrojen), ^2H (döteron) ve ^3H (trityum) izotoplarından ^3H (trityum) kendiliğinden radyoaktif ışınlar yayar ve bunun sonucunda enerji açığa çıkarır (Pekel, 2015).

Radyoizotoplar yaşamımızın tam içindedir, bu radyoizotopların kullanım alanları teknolojinin gelişimiyle birlikte artmaktadır. Bilimde, teknikte, tıpta, tarımda bunun gibi birçok alanda kullanımları mevcuttur.

Bunlar; kemoterapide, kanser tedavisinde, yaş tayininde ve metabolizma bozukluklarının araştırılmasında kullanılır. Ayrıca damarlarda kanın dolaşım hızını

ölçmek için de radyoaktif bir element verilerek bu ölçüm gerçekleştirilir (Pekel, 2015).

Uydularda radyoizotop enerji kaynakları, radyoaktif yol lambaları, radyoizotoplarla analiz, radyoizotoplarla teşhis (teknikte ve tıpta) bunların hepsi için radyoizotoplara ihtiyaç duyulur.

Uzay teknolojisinde uzay araçlarının ihtiyacı olan elektrik enerjisi için radyoizotopların radyasyonu önce ısıya, sonra elektrik enerjisine çevrilerek kullanılır. Voyager uzay aracında bu yöntem kullanılmıştır (Pekel, 2015).

Uydularda da radyoaktif enerji kaynakları kullanılmaktadır. Uydulara ve diğer uzay araçlarına yerleştirilen çok sayıda cihazın gerektirdiği ortam ısını ve elektriği üretmek için farklı fiziksel temellere dayanan başlıca üç tür enerji kaynağı geliştirilmiştir. Bunlardan biri küçük tip nükleer reaktörleridir. Diğer ikisi güneş enerjisi ve radyoizotop enerjisi ile çalışan üreteçlerdir (Pekel, 2015).

Radyoaktif yol lambalarında ise ^3H (trityum) radyoizotopundan enerji alan trafik lambaları da üretilmektedir. Bu trafik lambaları elektrikli olan lambalar kadar parlak değildir. Verdikleri ışık gece ancak 50-60 m uzaklıkta görülebilir. Fakat elektriğin taşınmasının pahalı olduğu تنها köy yollarında kullanımı oldukça avantaj sağlamaktadır (TAEK).

Radyoizotoplarla yaş tayini ^{14}C (Karbon-14) radyoizotopu ile yapılır. Bu radyoizotopun üretimi; hem doğal olarak kısa sürede kendiliğinden oluşabilmekte hem de yapay olarak üretilebilmektedir. Willard Frank Libby paleontolojik devirlerden veya tarihin derinliklerinden arda kalan kalıntıların yaşlarının tayininde yeni ve sağlam bir yöntem olarak Karbon-14'ün kullanılabilmesini kanıtlamış ve bu buluşuyla 1960 yılı Nobel Ödülü'nü kazanmıştır (TAEK).

Libby bu yöntemle son buzul çağının zannedildiği gibi 25000 yıl önce değil, 10000 yıl önce yaşandığını; Mezopotamya'da çiftçiliğin 7000 yıl önce başladığını; Teotihuacan (Meksika) güneş piramidinin zannedildiği gibi 15000 yıllık değil, sadece 3000 yıllık olduğunu ve benzeri daha birçok tarihi yanlışlığı ortaya çıkardı (TAEK).

Yaşayan her türlü canlı yapısında (biosferde) yer alan karbon içinde radyoaktif olan ve olmayan izotopların oranı yeryüzünün her yanında ve tarihin bütün dönemlerinde hep aynı olup 10^{-12} (trilyonda bir) dir. Buna göre yaşayan bitki, hayvan ve insan yapısında var olan her gram karbon içinde dakikada 16 radyoaktif bozunum olur (TAEK).

Radyoizotoplar hastanelerde teşhis ve tedavi etme amacıyla da kullanılır. Radyoizotop ışıldayan maddedir. Ancak bu ışıldama normal duyu organlarıyla (gözle) değil elektronik cihazlarla algılanabilir. Radyoizotop, insan kan dolaşımına da katılabilir. Radyoaktivite atomsal ölçekte bir olay olduğuna göre kana verilecek radyoaktif madde miligram veya mikrogram ölçeğine kadar azaltılarak bir yan etki (kan zehirlenmesi) yapması önlenir. Radyoizotopun vücuttaki hareketi dışardan, vücuda hiç temas etmeden, elektronik algılayıcı ile izlenebilir. Böylece kan dolaşımının, kalbin, akciğerin, böbreğin, v.b. organların çalışmaları kontrol edilebilir. Örneğin; tiroid bezi kandaki iyodu 24 saatte toplayıp alır ve bir o kadar zaman içinde de elimine eder. Hastaya İyot-131 (yarı ömrü 8 gün) izotopunu zerk edilirse (şırınga ile vermek) bu faaliyet dışardan izlenebilir. Şayet anılan metabolik fonksiyon uzun sürüyorsa tiroid bezinin tembel çalıştığı veya aksine çok kısa sürüyorsa hastanın hipertiroidden muzdarip olduğu deneysel olarak kanıtlanır (TAEK).

Fosfor-32 (yarı ömrü 14,3 gün) kanser ameliyatına hazırlanan hastaya zerk edilir. Normal hücrelerden çok daha aktif olan tümör hücreleri, daha fazla kan ve dolayısıyla radyofosfor alırlar. Cerrah tümörün en küçük kalıntılarını dahi kazıyıp aldığından emin olmak için o bölgeyi kapatmadan önce radyasyon algılayıcı ile tarar ve işinin bittiğine böylece karar verir (TAEK).

2.5.1 Radyoizotopların Nükleer Tıpta Kullanımları

Nükleer Tıp; vücuttaki organ veya dokuların işlevleriyle ilgili çalışmalar yapmak üzere bazı radyoaktif maddeler kullanılmasıdır. Bu tür çalışmalarda radyoaktif madde, vücuda enjekte edildiği zaman incelenecek dokuda toplanmasını ve geçici bir

süre buraya yerleşmesini sağlayacak bir kimyasal madde ile birleştirilmektedir (Coşkun, 2018).

Radyoaktif maddenin vücutta dağılımı veya akışı Gama kamera adı verilen cihazlarla gözlenmekte ve bu görüntünün incelenmesi neticesinde doku hakkında bilgi edinilmektedir. Bu tür teşhislerde maruz kalınan doz, radyoizotopun cinsine ve miktarına bağlı olarak değişmektedir (Coşkun, 2018).

Tıbbi amaçlı kullanılan radyoizotop uygulamaları, radyasyonla görüntü elde etme ve hücre veya tümörlü dokuları yok etmek amacıyla kullanılır. Bu özelliklerinden dolayı tıp alanında radyasyon, hastalıkların teşhis ve tedavide kullanımları için oldukça önemlidir. Burada hastaya vermiş olduğumuz radyonüklidin yarı-ömrü ve yapmış olduğumuz tedavi yöntemi oldukça önemlidir. Çünkü, bu tedavileri yaparken tümörlü hücreye vermiş olduğumuz radyasyon, tümörlü hücre dışında etrafındaki sağlıklı dokulara da zarar vermektedir, bu yüzden bunu en aza indirmek için doğru tedavi yöntemini kullanmakta büyük fayda sağlamış oluruz (Coşkun, 2018).

1930'da siklotronun icat edilmesi ve 1940 yılında nükleer reaktörlerin inşasıyla başlayan süreç yapay radyoizotop çeşitlerinin üretimine yol açmıştır. ^3H , ^{35}S , ^{32}P , ^{14}C , ^{51}Cr , ^{60}Co , ^{125}I , ^{131}I , ^{197}Hg ve ^{198}Au gibi tıp alanında kullanılan radyoizotop çeşitlerinin üretimi ilk yıllarda yapıldı ve daha sonradan da bu radyoizotopların medikal uygulamalar için elde edilmesiyle birlikte ticari anlamda da bir boyut ortaya koydu. 1950'li yıllarda Brookhaven National Laboratuvarı'nda Walter Tucker ve Margaret Greene tarafından $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörünün gelişimiyle birlikte nükleer tıp önemli bir yükselişe geçmiştir (Chakravarty, R. 2011).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ nükleer tıpta teşhis etmede önemli bir rol almaktadır. Dünya çapında tüm nükleer tıp tanı yöntemlerinin yaklaşık olarak %80'inde kullanılmaktadır (Chakravarty, R. 2011).

Çizelge 2.1 Nükleer tıpta tanı ve tedavi amacıyla kullanılan bazı radyoizotopların üretim şekli, yarılanma süresi, üretim reaksiyonu ve kullanım yerleri verilmiştir (Daraban, L., 2010; Savaş, F., 2013; Şener, Ş., 2006 ve Yalçın, E. G., 2010).

Radyoizotop	Üretim Şekli/ Yarı ömrü	Üretim Reaksiyonu	Kullanım alanı
Karbon (^{11}C)	Siklotron/ 20,39 dk	$^{14}\text{N}(p, \alpha) ^{11}\text{C}^{**}$	Beyin fonksiyonlarını görüntülemeye ve PET görüntülemeye; göğüs, kronik lenfosit ilik, karaciğer, çoklu miyelom, prostat, idrar yolu kanserlerini görüntülemeye kullanılır.
Azot (^{13}N)	Siklotron/ 9,96 dk	$^{13}\text{C}(p,n) ^{13}\text{N}^{**}$ $^{12}\text{C}(d,n) ^{13}\text{N}$ $^{16}\text{O}(p, \alpha) ^{13}\text{N}^{**}$ $^{10}\text{B}(\alpha,n) ^{13}\text{N}$ $^{11}\text{B}(\alpha,2n) ^{13}\text{N}$ $^{14}\text{N}(p,pn) ^{13}\text{N}$	Çok kısa ömürlü PET izleyici olarak beyin fizyoloji ve patolojisinde, ayrıca nörofarmakolojik, psikiyatri, akıl hastalıklarıyla ilgili çalışmalarda, miyokard görüntülemeye azot etiketli amonyakla görüntülemeye kullanılır.

Karbon (^{14}C)	Reaktör/ 5730 yıl	$^{14}\text{N}(\text{n,p})^{14}\text{C}$ $^{13}\text{C}(\text{n},\gamma)^{14}\text{C}$ $^{17}\text{O}(\text{n},\alpha)^{14}\text{C}$	Böbrekler, mesane, mide, göğüs kanseri tümörlerinin belirlenmesinde kullanılır.
Oksijen (^{15}O)	Siklotron/ 122,24 s	$^{15}\text{N}(\text{p,n})^{15}\text{O}^{**}$ $^{16}\text{O}(\text{p,pn})^{15}\text{O}$ $^{15}\text{Nd}(\text{n})^{15}\text{O}$ $^{12}\text{C}(\alpha,\text{n})^{15}\text{O}$	PET görüntülemeye kullanılır.
Flor (^{18}F)	Siklotron/ 109,77 dk	$^{18}\text{O}(\text{p,n})^{18}\text{F}^{**}$ $^{16}\text{O}(\text{He,p})^{18}\text{F}$ $^{16}\text{O}(\text{He,n})^{18}\text{Ne} \rightarrow ^{18}\text{F}$ $^{16}\text{O}(\alpha,\text{np})^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(\text{p},2\text{pn})^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(\text{He},\alpha\text{p})^{18}\text{F}$	Beyin üzerine yapılan araştırmalarda radyoizleyici ve şekerle kolaylıkla bağlanması nedeniyle PET görüntülemeye kullanılır. Bir tür beyin ve kanserli hücreler gibi glikoz yüksek kullanıcıları kanseri hücreleri tarafından alınır.
Fosfor (^{32}P)	Reaktör/ 14 gün	$^{32}\text{S}(\text{n,p})^{32}\text{P}$ $^{31}\text{P}(\text{d,p})^{32}\text{P}$	Kemik kanserinde ağrı azaltmak, lösemi ve polisitemi vera tedavilerinde kullanılır.
Potasyum (^{43}K)	Siklotron/ 22,3 saat	$^{45}\text{Sc}(\text{p},3\text{p})^{43}\text{K}^{***}$	22 saatlik bir yarılanma ömrüne sahip potasyumun yapay üretilebilir beta- yayan izotopu, miyokard perfüzyon çalışmalarında radyo aktif izleyici olarak kullanılır.
Skandiyum (^{43}Sc)	Siklotron/ 3,89 saat	$^{45}\text{Sc}(\text{p},2\text{np})^{43}\text{Sc}^{***}$	Teşhis amaçlı olarak ve radyoterapide kullanılır.

Kobalt (^{55}Co)	Siklotron/ 17,53 saat	$^{54}\text{Fe}(d,n)^{55}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,\alpha)^{55}\text{Co}$ $^{56}\text{Fe}(p,2n)^{55}\text{Co}^{**}$ $^{54}\text{Fe}(d,n)^{55}\text{Co}$ $^{60}\text{Ni}(p,2n+\alpha)^{55}\text{Co}$ $^{61}\text{Ni}(p,3n+\alpha)^{55}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,2p2n)^{55}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,n+t)^{55}\text{Ni}\rightarrow^{55}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,2n+d)^{55}\text{Ni}\rightarrow^{55}\text{Co}$	Pet izleyici olarak kullanılır.
Kobalt (^{57}Co)	Siklotron/ 271 gün	$^{55}\text{Mn}(\alpha,2n)^{57}\text{Co}$ $^{58}\text{Fe}(p,2n)^{57}\text{Co}^{**}$ $^{58}\text{Ni}(p,p+n)^{57}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,2p)^{57}\text{Co}$ $^{60}\text{Ni}(p,\alpha)^{57}\text{Co}$ $^{61}\text{Ni}(p,n+\alpha)^{57}\text{Co}$ $^{62}\text{Ni}(p,2n+\alpha)^{57}\text{Co}$ $^{64}\text{Ni}(p,4n+\alpha)^{57}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,d)^{57}\text{Ni}\rightarrow^{57}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,n+p)^{57}\text{Ni}\rightarrow^{57}\text{Co}$ $^{58}\text{Ni}(p,2n)^{57}\text{Cu}\rightarrow^{57}\text{Ni}\rightarrow^{57}\text{Co}$	Mesane, karaciğer, böbrekler, kemik iliği görüntüleme, nükleer tıpta radyoizotop doz kalibratörleri, gama kamera ve ölçüm sistemlerinde kaynak olarak, kalite kontrol detektörü ve γ -ışını detektörlerinin kalibrasyonunda kullanılır.
Kobalt (^{60}Co)	Reaktör/ 5,27 yıl	$^{59}\text{Co}(^3\text{He},2n)^{60}\text{Cu}\rightarrow^{60}\text{Co}$	Sterilizasyon ve ışın tedavisinde kullanılır.
Bakır (^{60}Cu)	Siklotron/ 23,7 dk	$^{60}\text{Ni}(p,n)^{60}\text{Cu}^{**}$	Tümörün yapısında bulunan hipoksik dokular ile beyin ve kalbin görüntülenmesinin yanı sıra, protein ve peptitlerin etiketlenmesinde kullanılır.
Bakır (^{61}Cu)	Siklotron/ 3,33 saat	$^{64}\text{Zn}(d,\alpha n)^{61}\text{Cu}^{***}$ $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}^*$ $^{59}\text{Co}(\alpha,2n)^{61}\text{Cu}$ $^{60}\text{Ni}(d,n)^{61}\text{Cu}$ $^{32}\text{Ni}(p,2n)^{61}\text{Cu}^{**}$	Wilson hastalığı olan hastalarda bakır dağılımının incelenmesi için PET 'te izleyici olarak kullanılır.

Tulyum (¹⁶⁷ Tm)	Siklotron/ 9,25 gün	$^{165}\text{Ho}(\alpha,2n)^{167}\text{Tm}$ $^{167}\text{Er}(p,n)^{167}\text{Tm}$ $^{167}\text{Er}(d,2n)^{167}\text{Tm}$ $^{168}\text{Yb}(p,x)^{167}\text{Tm} \rightarrow ^{167}\text{Tm}$ $^{nat}\text{Hf}(p,x)^{167}\text{Lu} \rightarrow ^{167}\text{Tm}$	Nükleer tıpta görüntüleme ve radyoterapide tedavi edici radyonüklid olarak kullanılmaktadır.
Renyum (¹⁸⁶ Re)	Reaktör/ 3,8 gün	$^{185}\text{Re}(n,\gamma)^{186}\text{Re}$ $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$	Radyoterapide, kemik kanserinin ağrı tedavisinde, nükleer tıpta görüntüleme için zayıf gama ışınıyla beta yayıcı olarak kullanılır.
Renyum (¹⁸⁸ Re)	Reaktör/ 16,9 saat	$^{187}\text{Re}(n,\gamma)^{188}\text{Re}$ $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$	Karaciğer tümörlerinin ve non-hodgkin lenfomaların tedavilerinde kemik ağrılarını hafifletmek için kullanılır.
Altın (¹⁹⁸ Au)	Reaktör/ 2,70 gün	$^{197}\text{Au}(n,\gamma)^{198}\text{Au}^{***}$	Karaciğer taramada kullanılır.
Talyum (²⁰¹ Tl)	Siklotron/ 72,91 saat	$^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}^{**}$	Klinik kardioloji, SPECT görüntüleme, myokardial perfüzyon ve hücre dozimetrisi karaciğer,kalp ve kas dokusunda normal fizyolojik tutulumu nedeniyle bu dokulara yakın yerleşimli lezyonların tespitini sağlar.

Çizelge 2.1'de radyoizotop üretim reaksiyonu kısmında yer alan (*) ile belirtilen reaksiyonlar Şener, Ş., 2006 yılında yüksek lisans tez çalışmasında, (**) ile belirtilen reaksiyonlar Yalçiner, E.G., 2010 yılında doktora tez çalışmasında ve (***) ile belirtilen reaksiyonlar Daraban, L., 2010 yılında doktora tez çalışmasında tesir kesiti

incelemesi yaptığı radyoizotopların üretim reaksiyonlarıdır (Daraban, L., 2010; Savaş, F., 2013; Şener, Ş., 2006 ve Yalçın, E. G., 2010).

3. ALFA RADYONÜKLİD TEDAVİ

3.1 Giriş

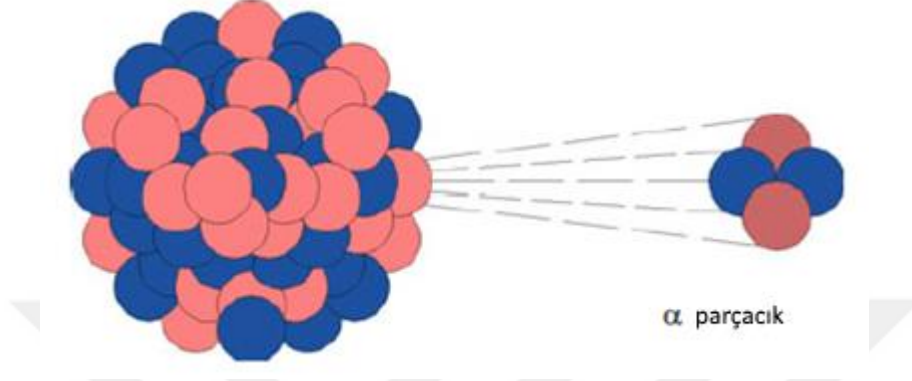
Bu çalışmanın, giriş kısmında da belirttiğimiz gibi teşhis ve tedavide kullanılmak üzere birçok radyoizotop bulunmaktadır. Bu radyoizotopların kullanımı ise çeşitli hastalıkların tedavi yöntemlerine göre değişmektedir. Alfa radyonüklid tedavisi, bu tedavi yöntemlerinden bir tanesidir. Bu yöntemin kullanılmasında da radyum radyoizotopunun tıbbi kullanım beklentisiyle başlayan bir geçmişi vardır. Bu yüzden radyum üretimi yapılması için ABD’de çeşitli tesisler kurulmuştur. 1913 yılında Frederick Proescher, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılması için radyum enjeksiyonunu tanımlayan ilk makaleyi yayınladı. Yıllar boyunca sistemik alfa radyonüklid tedavisi, ^{224}Ra ile iltihaplı hastalık ankilozan spondilit (iltihaplı romatizma) tedavisi dışında, sabit kaldı yani yeni bir gelişim göstermedi. Bu uygulama artık uygulanmadığı halde, alfa yayınlayıcı radyoizotopların kullanımına olan ilgi daha sonra hem ^{212}Bi ’nin, hem de ^{212}Pb ’nin bozunma ürünü olan ve yapay olarak üretilen ^{211}At ile yapılan çalışmalarda örneklendi (Knapp, 2016).

Birçok diğer araştırmacı daha sonra doğal olarak oluşan ve yapay olarak üretilen alfa yayınlayıcıları kullanan radyofarmasötiklerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar başlattı. İnceleme için seçilen radyoizotopların çoğu, radyoaktif uranyum, toryum, aktinyum veya yapay olarak üretilmiş neptünyum serilerinden (Aktinit serisidir, periyodik tabloda 8B grubunda bulunur, neptünyum elementleri; Ac, Th, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf, Es, Fm, Md, No, Lr) birine (^{232}U ve ^{233}U bozunma zincirleri) aittir (Knapp, 2016).

1997’de ^{213}Bi radyoizotopu modern insan klinik çalışmalarında kullanılan ilk alfa yayınlayan radyoizotop olarak ortaya çıkmıştır. Son yıllarda insan kullanımı için düzenleyici kurumlar tarafından onaylanan ^{223}Ra , ilk sistemik hedefli alfa yayınlayıcı olmuştur (Knapp, 2016).

3.2 Alfa Parçacıkları

Alfa parçacıkları, ağır çekirdeklerin (^{233}U , ^{232}U , ^{227}Th gibi) bozunmasıyla yayınlanır, iki proton ve iki nötrondan (^4_2He) oluşan yüklü enerjik parçacıklardır (Şekil 3.1) (Knapp, 2016).



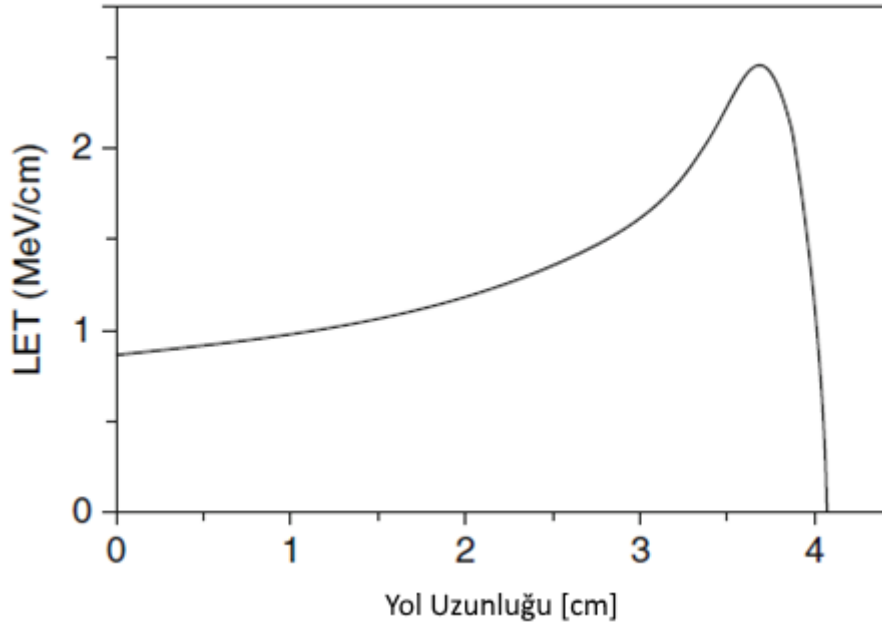
Şekil 3.1 Ağır bir çekirdeğin bozunması yoluyla bir alfa parçacığının emisyonunun gösterilmesi (Knapp, 2016)

Ortamda yolculuk sırasında enerji kaybı olduktan sonra, iki elektronun soğurulması helyum (^4_2He) çekirdeğini oluşturur. Benzer bir şekilde, alfa parçacıkları helyum atomlarından iki elektron sıyırıp yüksek enerjiye ivme kazandırarak üretilebilir. Bu son işlem, bir siklotron kullanımı gibi parçacık hızlandırıcılarında yüksek enerjili alfa parçacık demetinin üretilmesi için kullanılır. Çekirdeklerin bozunmasından elde edilen alfa parçacıklarının enerjileri, 2-10 MeV aralığındadır, buna karşılık birkaç yüz milyon elektron volt'a (MeV) kadar alfa parçacıkları uygun şekilde tasarlanmış bir parçacık hızlandırıcı kullanılarak elde edilebilir (Knapp, 2016).

3.2.1 Bir Ortamda Alfa Parçacıklarının Enerji Dağılımı

Alfa parçacıkları enerjilerini, bir ortamdan geçerken ortamdaki atomların negatif yüklü elektronları ile bir dizi birincil çarpışmadan kaynaklı olarak kaybederler. Bu etkileşimler, ortamdaki atomların iyonlaşmasına ve uyarılmasına neden olur. Hareketli alfa parçacıkları tarafından kaybedilen enerji, yavaşlama ile birlikte artar (Knapp, 2016).

Havadaki tipik bir alfa parçacık enerjisinin kaybı, Bragg eğrisi olarak adlandırılır ve Şekil 3.2'de gösterilmektedir (Knapp, 2016).



Şekil 3.2 Havadaki bir alfa parçacığının enerji kaybını ve uzunluğunu gösteren Bragg eğrisi (Knapp, 2016)

Bragg eğrisi, parçacığın izlediği yolun sonuna doğru, birim yol başına iyonizasyondaki artışı yani enerjisinin tamamını tüketip iyonlaşmayı maksimum yapmış olduğunu gösteren eğridir. Havadaki mesafe arttıkça buradaki kinetik enerji azalır, hızı azaldığından dolayı da aradaki çarpma kuvveti artarak yavaş yavaş ilerler ve tam son zamanda enerjisini tamamen ortama vererek iyonlaşır bu esnada maksimum zararı gerçekleştirmiş olur.

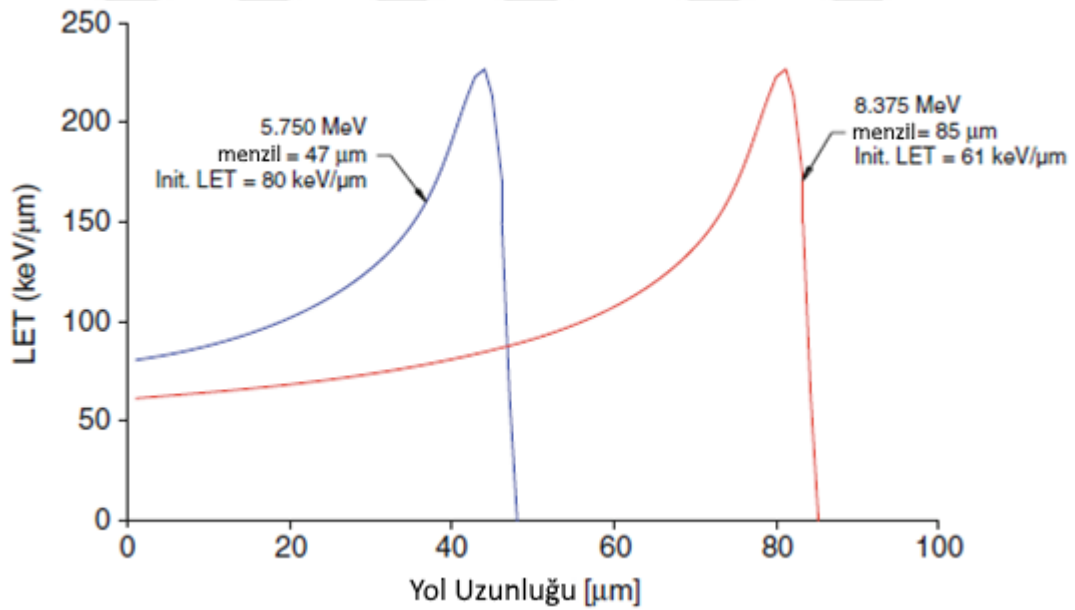
3.2.2 Lineer Enerji Transferi

Lineer enerji transferi (LET), iyonize edici radyasyonun içinden geçtiği ortama aktardığı enerjinin ölçüsüdür. Yani radyasyonun ortamın birim uzunluğu başına aktardığı enerjidir. LET terimi, iyonlaştırıcı radyasyonun etkisini ölçmek için kullanılır (Şekil 3.2). (Knapp, 2016).

Pratik amaçlar için, alfa parçacıklarının LET değeri daha doğru olarak keV/ μ m biriminde ifade edilir. Alfa parçacığının ortamdaki geçerken kaybettiği enerji ise ortamın yoğunluğu ile doğrudan ilgilidir. Alfa parçacıkları, ağır çekirdekler olduğundan aynı zamanda yüksek enerjiye sahip çekirdeklerdir. Bu yüzden herhangi doku veya organa bu çekirdeklerden verildiği zaman çok yüksek enerjilerinden dolayı kısa bir mesafe aldıklarında bu enerjiden kurtulmak isteyeceklerdir. Alfa parçacıkları sulu ortamdaki (yumuşak doku) kısa bir mesafe içerisinde, örneğin genellikle havada birkaç santimetrede enerji kaybederler (Şekil 3.2) (Knapp, 2016).

Biyolojik sistemler havadan daha yüksek yoğunluğa sahiptir. Örneğin biyolojik yumuşak dokuda, bir alfa parçacığının tüm enerjisi, genellikle 100 μ m'den (yani sadece birkaç hücre çapından) daha kısa mesafe içinde dağılır (Knapp, 2016).

Şekil 3.3'de bir biyolojik sistemdeki farklı enerji değerlerine sahip iki alfa parçacığının tahmini, aldıkları yol uzunlukları gösterilmektedir (Knapp, 2016).



Şekil 3.3 Bir biyolojik sistemde iki farklı alfa parçacığının lineer enerji transferi (LET) (Knapp, 2016)

Şekilde de görüldüğü üzere alfa parçacıkları yüksek enerjiye sahip çekirdekler oldukları için bu enerjilerinden kurtulmak için direkt tümörlü doku ile etkileşime girer ve burada iyonlaşırlar, kısa mesafe alarak iyonlaşmasından dolayı buradaki LET enerjisi de daha yüksektir. Alfa parçacığının enerji kaybının çoğunluğu yolun sonunda meydana gelir ve o anda alfa parçacığının LET'i 200-250 keV/μm yükselir. Başlangıç enerjisinden bağımsız olarak tüm alfa parçacıkları uç noktada aynı LET'e sahip olacaktır. Bu nedenle, farklı enerjilere sahip alfa parçacıklarının LET'i, birim hacim başına düşen başlangıçtaki enerji kaybı olarak belirtilir. Doğal olarak oluşan alfa parçacıkları 4-8 MeV aralığında enerji değerlerine sahip olduklarından, yumuşak dokulardaki alfa parçacıklarının ortalama aralığı ~ 50-80 μm'dir.

Düşük LET radyasyonuna göre yüksek LET radyasyonunun avantajları, tümör hücreleri ve normal hücreler arasında uygun doz dağılımıdır, tümör hipoksisine, doz oranına ve hücre döngüsü konumuna daha az bağımlıdır.

Aynı zamanda, hücrelerdeki biyolojik etkiler, yüksek LET radyasyonundan sonra daha şiddetlidir ve bu da yüksek RBE (Bağlı Biyolojik Etkinlik) ye neden olur (Knapp, 2016).

3.2.3 Bağlı Biyolojik Etkinlik

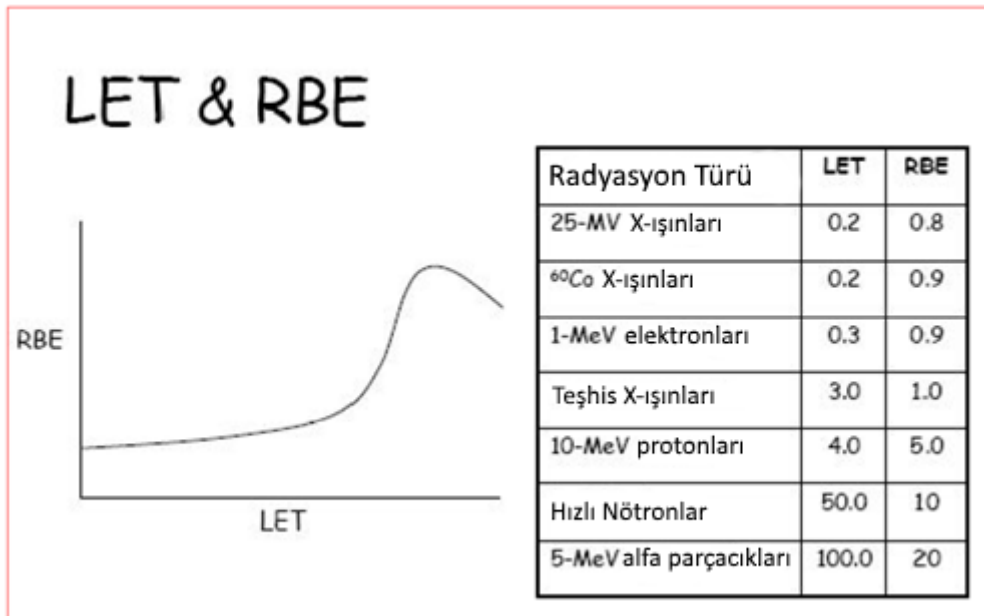
İyonlaştırıcı radyasyonların neden olduğu biyolojik hasar, referans radyasyonun, genellikle 250 keV X-ışınları veya ⁶⁰Co (1,33 ve 1,17 MeV) tarafından yayılan gama ışınları ile karşılaştırıldığında, radyasyonun biyolojik hasarı ile ilgili olan bağlı biyolojik etkinlik (RBE) olarak ifade edilir (Knapp, 2016).

Bir ışınım türünün (alfa, beta, gama, X ışınları gibi) diğerine göre RBE değeri tanımlanmış bir biyolojik etkiyi aynı derecede oluşturan soğurulmuş dozların oranıdır. Eşit dozlarda fakat farklı nitelikte ve türdeki ışınımın yolları boyunca LET'leri farklı değerlerde olması nedeniyle biyolojik etkileri farklıdır. Herhangi bir ışınımın biyolojik etkisi LET ile artmaktadır.

Bu nedenle aynı soğurulmuş dozu veren alfa ışınımı daha yoğun iyonizasyon oluşturduğu için gama ışınımına oranla daha yüksek LET'e sahiptir ve dolayısıyla daha büyük biyolojik hasar meydana getirir (TRKD, 2015)

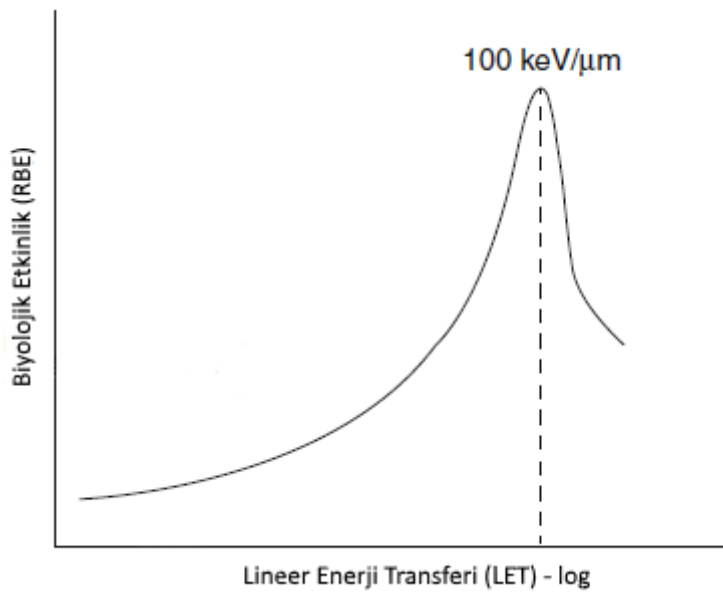
RBE, tahmini olarak emilen dozu biyolojik bir etkinin olasılığını veya şiddetini yansıtacak şekilde çarpımlı bir terim olarak kullanılır. Biyolojik uç nokta kanser indüksiyonu (başlaması, uyarılması) gibi stokastik (değişken) ise RBE yaklaşık 20'dir. Hedeflenen tedavide, ilgili biyolojik son nokta kanserli hücrelerin oluşması değil, etkinlik veya zehir etkisidir. Bu gibi tedaviyle ilgili son noktalar deterministiktir ve bunlarla ilişkili olan ölçüm, oluşma olasılığı (yani risk) değil, toksisite şiddeti veya tepki seviyesidir. Bu tür son noktalar için ise RBE değeri 3-7 aralığındadır (Knapp, 2016).

Nükleer radyasyonlarda ise alfa parçacıklarının RBE'si en yüksek, onun ardından β -parçacıkları ve daha sonra onu gama ışınları izler (Knapp, 2016). Alfa parçacıklarının LET değeri en yüksek olduğundan, yani doku ve organlara vermiş olduğu yüksek enerjiden dolayı RBE değeri en yüksektir Şekil 3.4'de gösterilmektedir.



Şekil 3.4 LET değerlerine karşılık RBE değerleri (Kamer, 2010)

RBE değerini etkileyen faktörler ise radyasyonun LET değeri, biyolojik sistem hücre tipi, radyasyon dozu, doz hızı ve çevresel faktörler etkilemektedir. Verilen parçacıkların lokalize uzamsal dağılımı ve birim yol uzunluğu başına yüksek iyonlaşma yoğunluğu ile karakterize edilen alfa parçacıklarının bu özel radyasyon kalitesi, dolaylı serbest radikal kaynaklı DNA hasarından ziyade doğrudan DNA hasarına neden olur. RBE değeri ne kadar yüksek olursa, aynı emilen enerji için radyasyondan kaynaklanan zararlar o kadar büyük olur (Knapp, 2016).



Şekil 3.5 Alfa yayan radyoizotoplar için çok daha yüksek RBE değerlerini gösteren LET fonksiyonu olarak RBE değerleri (Knapp, 2016)

LET'in 10 keV/μm değerine kadar artışı ile RBE değeri de buna paralel olarak yavaş bir şekilde artış gösterir. LET 10-100 keV/μm arasında olduğunda bu artış çok hızlanır. Şekil 3.5'de görüldüğü üzere 100 keV/μm'de RBE değeri maksimum noktaya ulaşır ve daha sonra bu seviyeden düşer (Kamer, 2010).

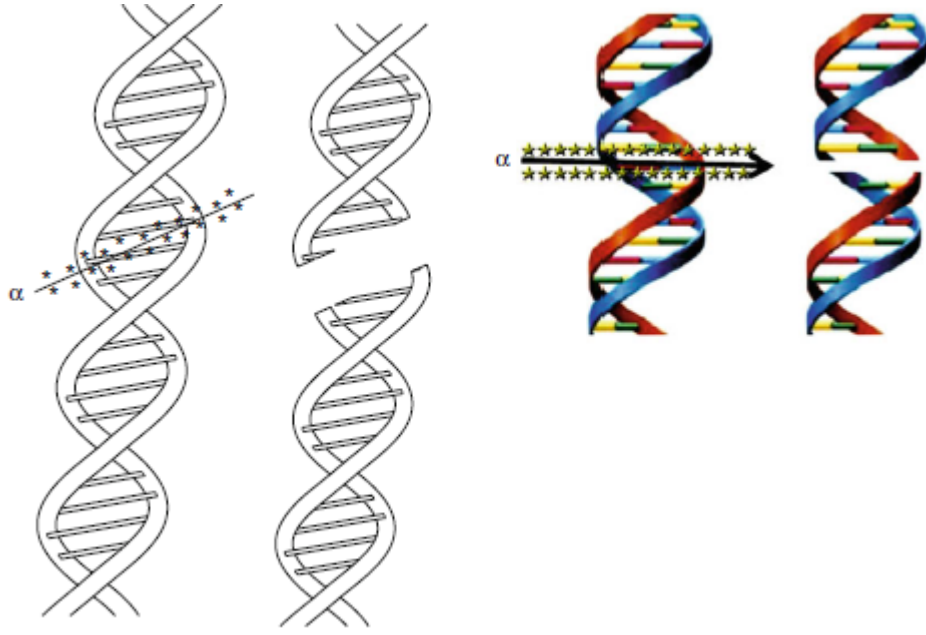
3.2.4 Alfa Parçacıklarının Bir Biyolojik Sistemdeki Etkileşimi

İnsan hücrelerinin boyutları ve büyüklükleri oldukça değişkendir; bununla birlikte, en yaygın olan hücrelerin ortalama hücre çapları 10-100 µm'dir. Bu nedenle, çoğu alfa parçacığı 2 ile 10 hücre çapı içinde tam enerjisini kaybeder. Alfa parçacıklarının toplam enerjisi küçük bir hücre hacminde dağıldığından, insan hücreleri çevresinde bozulan ve alfa parçacık yayan bu çekirdek tarafından biyolojik sistemlere verilen zarar oldukça büyüktür. Radyasyon biyolojisinde radyasyonun etkisi, emilen doz kalite faktörü (QF) veya radyasyon ağırlık faktörü (WR) olarak adlandırılan bir terimle çarpılarak ölçülür. Alfa parçacıklarının radyasyon ağırlık faktörü (WR) 20'dir. Bu nedenle alfa yayan çekirdekler, canlı sistem içerisine girdiklerinde çok yüksek radyasyon hasarına neden olurlar (Knapp, 2016).

Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) sınıflandırmasına göre, alfa yayan çekirdekler, listelenmiştir; bu da en yüksek zehir etkisine (toksikite) sahip oldukları ve bu nedenle izin verilen maksimum vücut yükünün (MPBB) en düşük olduğu anlamına gelmektedir (IAEA, 1963; Knapp, 2016).

3.2.5 Alfa Radyonüklid Tedavisinin Temelleri

Alfa parçacıkları, etkileşimde buldukları hücreler içerisinde çeşitli iyonlar ve uyarılmış moleküller oluşturdukları atomlarda birincil ve ikincil iyonlaşmalara neden olurlar. Bu hücre içi türbülansın (hücre içi düzensizlik) net sonucu, moleküllerarası bağ biyomolekülünün bölünmesidir. Bu tür olaylar, sitoplazma ve tüm hücre içi bileşenlerin yanı sıra hücre çekirdeğinde de ortaya çıkabilir. Alfa radyoterapisinin istenilen özelliği, bozulan alfa parçacıklarının hedeflenen kanser hücrelerinde hücre içi DNA bağ bölünmesine neden olma özelliğidir. DNA molekülü çift sarmallıdır ve bölünme iplikçiklerin birinde veya her ikisinde oluşabilir. Şekil 3.6'daki çizgi, bir alfa parçacığının çift iplikli bir DNA molekülü ve sonuçta ortaya çıkan DNA fragmanları arasındaki hareketini göstermektedir (Knapp, 2016).



Şekil 3.6 Alfa parçacığının çift sarmallı DNA molekülü içinden geçişini gösteren ve sonucunda ortaya çıkan çift sarmallı DNA molekülünün kırılma parçaları (Knapp, 2016)

DNA molekülü tek sarmal hasarı onarabilme özelliğine sahiptir; bununla birlikte, çift sarmallı bir DNA'da bir kesimin orijinal haline gelebilmesi için onarılması genellikle mümkün değildir. DNA'daki bu hasar, hücreleri sterilize etmek için amaçlanan tedavi edici etkidir, böylelikle artık bölünemez. DNA molekülünün çift sarmallı hasarının onarılması, kontrollü radyasyona maruz kalmanın istenmeyen fakat çok az görülen bir sonucu olan gen mutasyonuna, yani bir organizmadaki genetik materyallerdeki değişikliğe sebep olabilir. DNA molekülü ile etkileşime giren bir alfa parçacığının, muhtemel hücre ölümüne yol açan çift sarmalın kırılmasını gerçekleştirebileceği %20-40 oranında bir olasılık vardır. Bunun aksine, alfa radyonüklid tedavisi hücre ölümünü gerçekleştirebilmek için hücrenin çevresinde birkaç β - bozunma yapılmasını gerektirir. Fakat çok kısa yol almalarından dolayı hedef hücreye yakın bir yerde alfa bozunması gerçekleşmelidir. β -radyonüklid tedavisinde ise uzun yol almalarından dolayı hedef olan hücrenin yanı sıra hedef olmayan hücrelere de "çapraz ateş" etkisiyle hücre dışı birçok ışınlanmaya sebep olur. Bu neticede, alfa tedavisini etkin bir şekilde kullanılabilmesine yönelik temel

bir koşul, radyasyon dozunun hedef hücreye verilmesi durumunda, çevredeki sağlıklı hücrelere de yetecek kadar yüksek hassasiyet gösterilmelidir (Knapp, 2016).

3.3 Radyoterapi için Alfa Parçacık Yayınlayıcı Çekirdekler

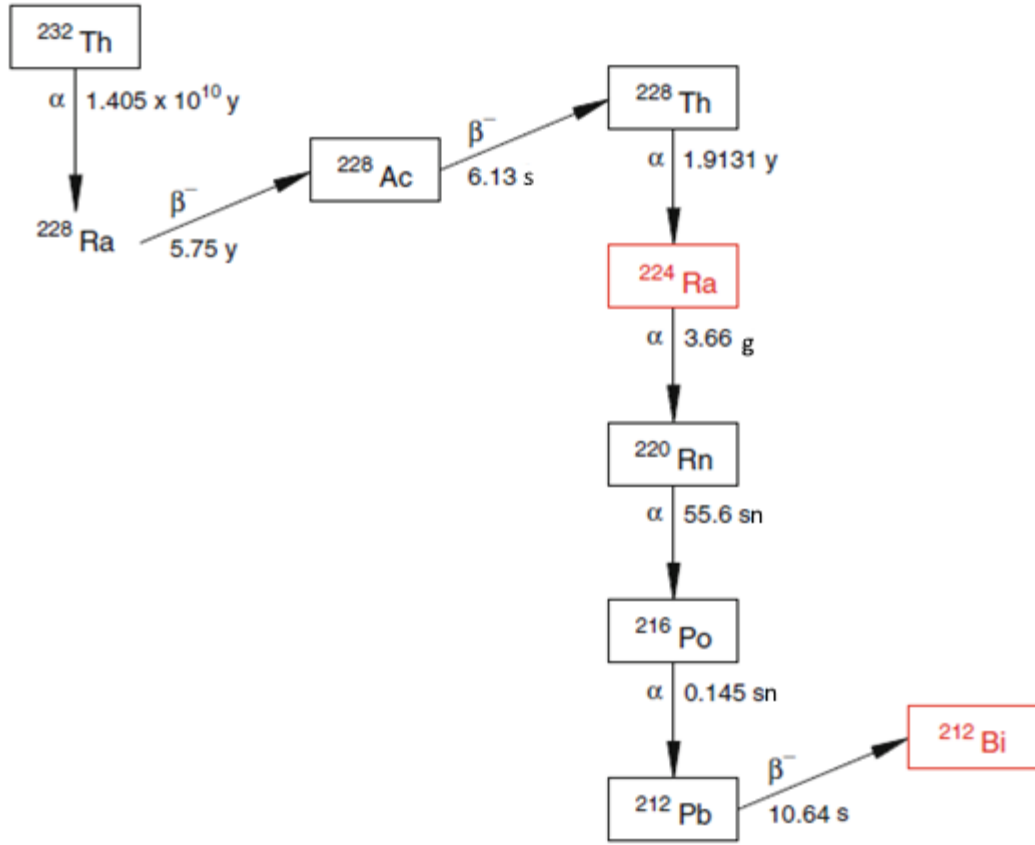
Çekirdekler tablosunda sınıflandırılan, 100'den fazla radyonüklid vardır. Bunlardan bazıları, radyonüklid tedavide kullanılmasında oldukça pratik olduğundan alfa parçacık emisyonu ile bozunur. İncelemesi yapılan bu sınırlı sayıdaki alfa yayınlayıcı çekirdeklerin ana nedenleri arasında, terapi ve / veya olumsuz fiziksel yarı ömürler için yeterli aktivite seviyelerinde üretim yapılamaması öngörülebilir. Çizelge 3.1, radyonüklid tedavi için ilgi çekici olan çeşitli alfa yayınlayıcı çekirdeklerin fiziksel özelliklerini göstermektedir (Knapp, 2016).

Çizelge 3.1 Alfa radyonüklid tedavisi için faydalı olan önemli alfa yayan radyonüklidlere örnekler (Knapp, 2016)

Radyonüklid	Yarı-ömür	Kız çekirdek	Parçacıkların Enerjisi (keV)	β^- Parçacıklarının Enerjisi	İşinlerin Enerjisi KeV
Aktinyum-225	10.0 gün	²²¹ Fr	5935 (100 %)		86 keV
Astatin-211	7.21 saat	²⁰⁷ Bi ²¹¹ Po	5870 (41.7 %) 7450 (58.2 %)	786 keV (58.2 %)	
Bizmut-213	45.59 dakika	²¹³ Po	5869 (93 %)	1427 (64.5 %) 986 (30.4 %)	440 (26.1 %)
Bizmut-212	60.55 dakika	²⁰⁸ Tl (35.94 %) ²¹² Po (64.06)	6089 (27.1 %) 6050 (69.9 %)	2254 (55.4 %)	
Radyum-223	11.435 gün	²¹⁹ Fr	6559 (100 %)	Nil	269 (13.7)
Radyum-224	3.66 gün	²²⁰ Rn	5685 (100 %)	Nil	241 (4.1 %)
Terbiyum-149	4.118 saat	¹⁴⁵ Eu (17 %) ¹⁴⁹ Gd (83 %)	3967 (17 %)	2432 (31.5 %)	853 (15.45 %) 817 (11.6 %)
Toryum-227	18.72 gün	²²³ Ra	6038 (100 %)	Nil	256 (7 %) 236 (11.5 %)

Sadece ilk kız çekirdeğe ait olan alfa enerji değerleri tabloda verilmiştir. Parantez içinde verilen yüzde değerleri, sadece ilk emisyonun alfa verimidir (Knapp, 2016).

Yapay olarak üretilen ²¹¹At ve ¹⁴⁹Tb dışında, diğer çekirdekler uzun ömürlü aktinit elementlerinin bozunma zincirlerinden yayılmaktadır. Bu radyoizotopların çoğu, uzun ömürlü radyoaktif ebeveynleriyle radyoaktif dengede bulunur. Örneğin toryum serisinin bozunma ürünü (Şekil 3.7) ve her ikisi de radyonüklid tedavi için büyük ilgi çeker. Alfa parçacık yayan ²²⁴Ra ($t_{1/2} = 3,66$ gün) ve ²¹²Bi ($t_{1/2} = 60,55$ dakika) içerir (Knapp, 2016).

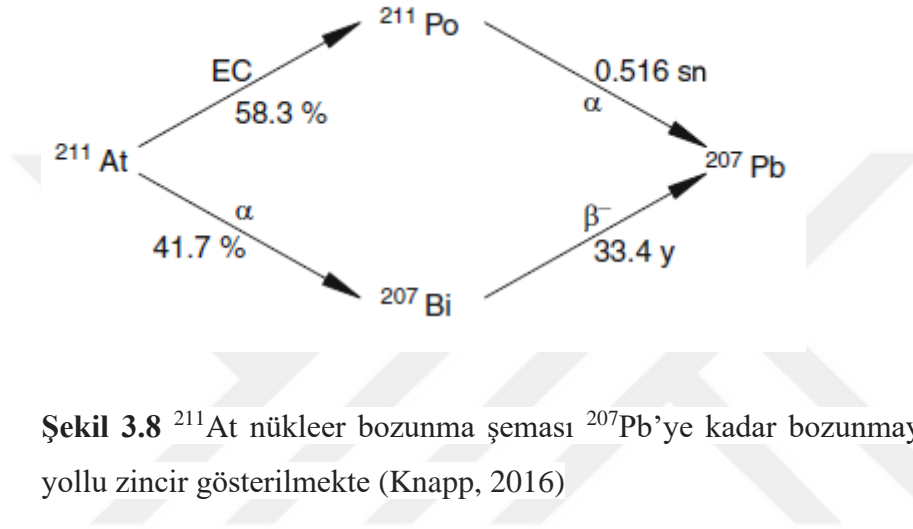


Şekil 3.7 Doğal olarak oluşan toryum (^{232}Th) serisinin bozunma şeması. Tedavi edici çekirdekler ^{224}Ra ve ^{212}Bi , ^{232}Th serisinin bir parçasıdır (Knapp, 2016).

Alfa radyonüklid tedavisi genel olarak, lenf sistemi ve vasküler (damar) sistemlerde dolaşan yalıtılmış kanser hücrelerini hedef alan durumları, metastatik kanser yani tedavisi olmayan kanser hücre kümelerinin gerilemesini ve katı tümörlerin damar sistemini bozan durumları içeren özel uygulamalar için genellikle tercih edilir. Diğer başlıklarda alfa radyonüklid tedavisi için mevcut veya potansiyel kullanım için bu radyonüklidlerle yapılan çalışmalardan bahsedilmektedir (Knapp, 2016).

3.3.1 Astatin-211

Astatin-211 (^{211}At), yarı ömrü 7,2 saat olan yapay olarak üretilmiş alfa yayan bir radyonükliddir, Şekil 3.8'de gösterilen yollarla kararlı kurşuna bozunur (Knapp, 2016).

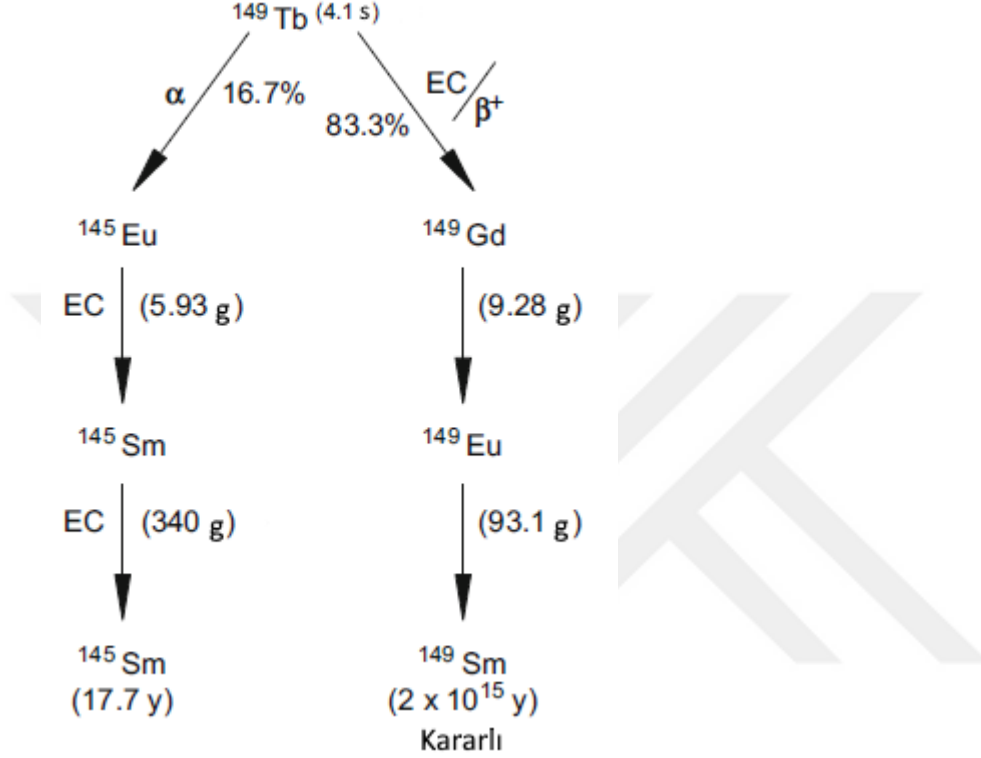


Şekil 3.8 ^{211}At nükleer bozunma şeması ^{207}Pb 'ye kadar bozunmaya neden olan iki yollu zincir gösterilmekte (Knapp, 2016)

^{211}At elektron yakalama (EC) ile bozunması (%58,3), ^{211}Po ($t_{1/2} = 0.516$ s) üretimine yol açar ve bir alfa parçacığı emisyonu ile (7.45 MeV, %100) kararlı olan ^{207}Pb 'ye bozunur. İkinci yolda (%41.7) bir alfa parçacığı emisyonu (5.87 MeV, %100) ile ^{207}Bi kadar bozunur. ^{207}Bi uzun ömürlü ($t_{1/2} = 33.4$ yıl) olmasına rağmen, tedavi sırasında radyasyon dozuna katkıda bulunmayacaktır. Bu iki yol boyunca, bozunan ^{211}At atomlarının her biri, bozunma başına bir alfa parçacığının üretimine katkıda bulunur. Buna ek olarak, ^{211}At 'nin bozunması sırasında β^- parçacıkları (%58.3, β max 786 keV) yayar. İki alfa parçacığının yumuşak doku aralıkları ~ 55 μm ve ~ 80 μm 'dir, başlangıçtaki ortalama değer ~ 100 keV / μm LET'tir (Şekil 3.9). ^{211}At 'in ^{211}Po 'ya (%58) elektron yakalama (EC) ile bozunması, sintigrafik görüntüleme için uygun olan 77-92 KeV K X-ışınları yayar (Knapp, 2016).

3.3.2 Terbiyum-149

^{149}Tb çekirdeğinin 4.1 saatlik yarı ömrü vardır. ^{149}Tb elementi, alfa emisyonunun yanı sıra elektron yakalama (EC) ve β^+ emisyonuyla bozunur. ^{149}Tb 'nin bozunma şeması Şekil 3.9'de gösterilmektedir (Knapp, 2016).



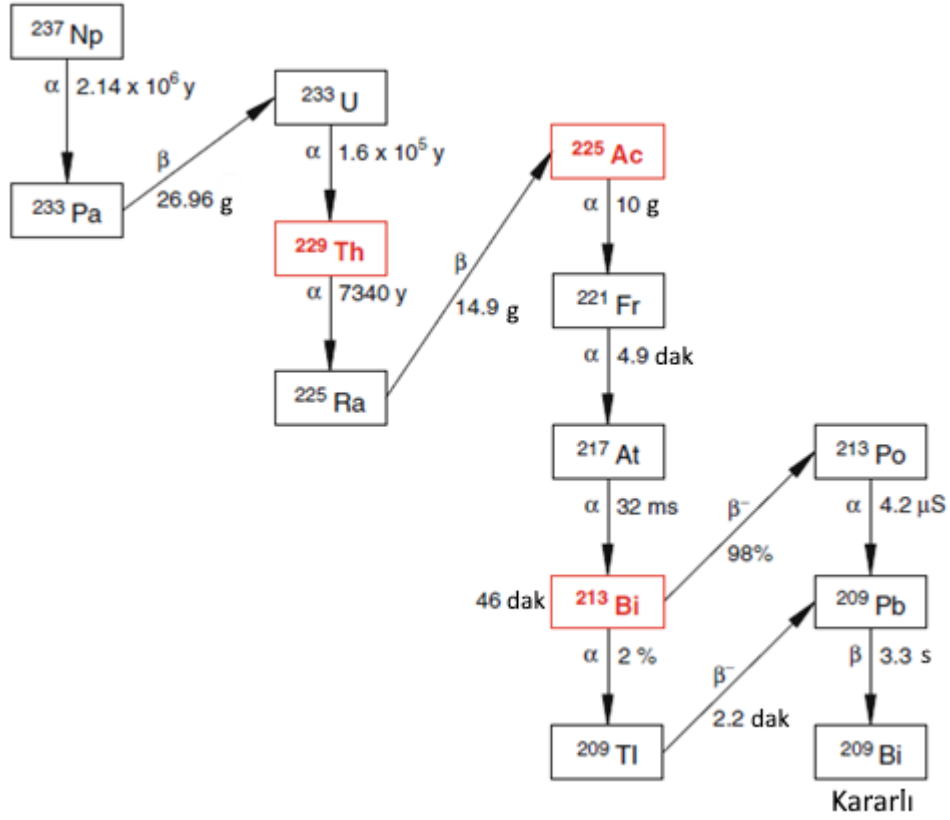
Şekil 3.9 ^{149}Tb 'nin bozunma şeması (Knapp, 2016)

Şekilde görüldüğü üzere alfa bozunumu yalnızca %17'dir. Alfa bozunması yaparak ^{145}Eu elementine bozunmuştur, bozunma ürünü ile birlikte ardışık olarak iki elektron yakalaması (EC) sonucunda ^{145}Sm 'ye ($t_{1/2} = 17.7$ yıl) indirgenir. İkinci yolda ^{149}Tb , elektron yakalama (EC) (%76) veya β^+ (%7) bozunmasıyla ^{149}Gd 'ye bozunur. Ayrıca ^{149}Gd ($t_{1/2} = 9.5$ gün), tarafından elektron yakalama (EC) ile uzun ömre sahip kararlı ^{149}Sm 'ye bozunur. ^{149}Tb etiketli antikorun farmakokinetiği, SPECT veya PET görüntüleme yöntemi ile belirlenebilir, çünkü hem elektron yakalaması (EC) hem de β^+ bozunumundan yok olan fotonları nedeniyle X-ışınları yayar. ^{149}Tb , ağır iyonları veya protonları kullanarak bir parçacık hızlandırıcısında üretimi gerçekleşir (Knapp, 2016).

^{149}Tb radyonüklidini elde etmek için önerilen yollar, $\text{Nd}(^{12}\text{C},5\text{n})^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$ [108 MeV ağır iyon ^{12}C] ya da $^{152}\text{Gd}(p,4\text{n})^{149}\text{Tb}$ tepkimeleriyle elde edilir. Her iki üretim yolun da yüksek enerjili parçacıklara gereksinim vardır ve reaksiyon kesitleri yalnız orta düzeydedir. Anti-CD 20 antijenine özgü olan ^{149}Tb -etiketli rituximab ile yapılan prelinik bir çalışmada, bu ajan “patinajlı” farelerde lösemnin etkin bir şekilde ortadan kaldırıldığını göstermiştir. ^{149}Tb radyofarmasötiklerin gelişimindeki en büyük sıkıntı, yüksek enerjili hızlandırıcılar için bir gereksinimdir. ^{149}Tb radyonüklidinin 4.12 saatlik kısa yarı ömründen dolayı, ne yazık ki radyonüklidin radyokimyasal olarak ayrılması ve radyofarmasötiklerin hazırlanması için yeterince uzun bir zaman değildir (Knapp, 2016).

3.3.3 Aktinyum-225

Aktinyum-225, ^{233}U 'un bozunmasından elde edilen ^{229}Th 'un bozunma ürünü olan ^{225}Ra 'un radyoaktif bozunmasından elde edilmiştir. ^{225}Ac çekirdeği, yapay olarak üretilen ^{229}Th 'un bozunmasıyla elde edilmiştir. ^{229}Th doğal olarak bulunmaz, yapay olarak elde edilir. Şekil 3.10'de bozunma şeması gösterilmektedir (Knapp, 2016).



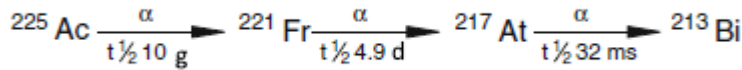
Şekil 3.10 Yapay olarak üretilen ^{237}Np / ^{233}U serisinin bozunma şeması. Bu seridekiler ^{225}Ra , ^{225}Ac ve ^{213}Bi tedaviye uygun alfa yayan çekirdeklerdir (Knapp, 2016)

^{237}Np ($t_{1/2} = 2.14 \times 10^6$ yıl) ve ^{233}U ($t_{1/2} = 1.6 \times 10^5$ yıl) çekirdekleri doğal olarak bulunmaz. Bu çekirdeklerin her ikisi de uzun yarı ömre sahiptirler ve doğada kısıtlı sayıda bulunurlar. ^{229}Th ($t_{1/2} = 7880$ yıl) mevcut sınırlı miktarda olan ^{237}Np veya ^{233}U stoğundan küçük miktarda izole edilir. ^{228}Th , ^{229}Th ve ^{232}Th radyoizotoplarının karışımından ^{225}Ac izolasyonu bildirilmiştir. ^{225}Ac , ^{233}U 'un bozunumuyla veya hızlandırıcı yöntemlerle üretimi yapılmaktadır. ^{225}Ac üretimi doğrudan ^{226}Ra 'un proton veya fotonlarla ışınlanmasıyla üretimi yapılabilir. Ayrıca ^{225}Ac , ^{226}Ra 'un bir siklotron içinde proton ışını ile bu $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ nükleer reaksiyon sonucu elde edilir. Bu tepkime sonucunda nükleer reaksiyon kesiti, 15 MeV'de 700 mb maksimum seviyeye ulaşmıştır (Knapp, 2016).

^{226}Ra 'un proton ile ışınlanması sonucunda ^{225}Ac üretilmesi Translanyum Elementleri Enstitüsü (ITU), Karlsruhe, Almanya'da ilk defa $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ reaksiyonu ile siklotronunda deneysel olarak gösterilmiştir. 30.1 mg ^{226}Ra 'un 15.9 MeV proton ile 45.3 saat boyunca 50 μA 'lık bir proton akımı ile ışınlanması sonucunda 13.1 mCi ^{225}Ac radyonüklidini verdi. Bunun sonucunda ^{225}Ac 'un büyük ölçekli üretiminin yapılabilirliği gösterilmiştir (Melville, 2007). Hedef çekirdeğimiz her ne kadar ^{226}Ra doğada bulunmasına rağmen, radyoaktif bir çekirdektir. Bu nedenle hedef hazırlama, ışınlama, ışınlama sonrası kullanım ve geri kazanım için zorluklar vardır (Knapp, 2016).

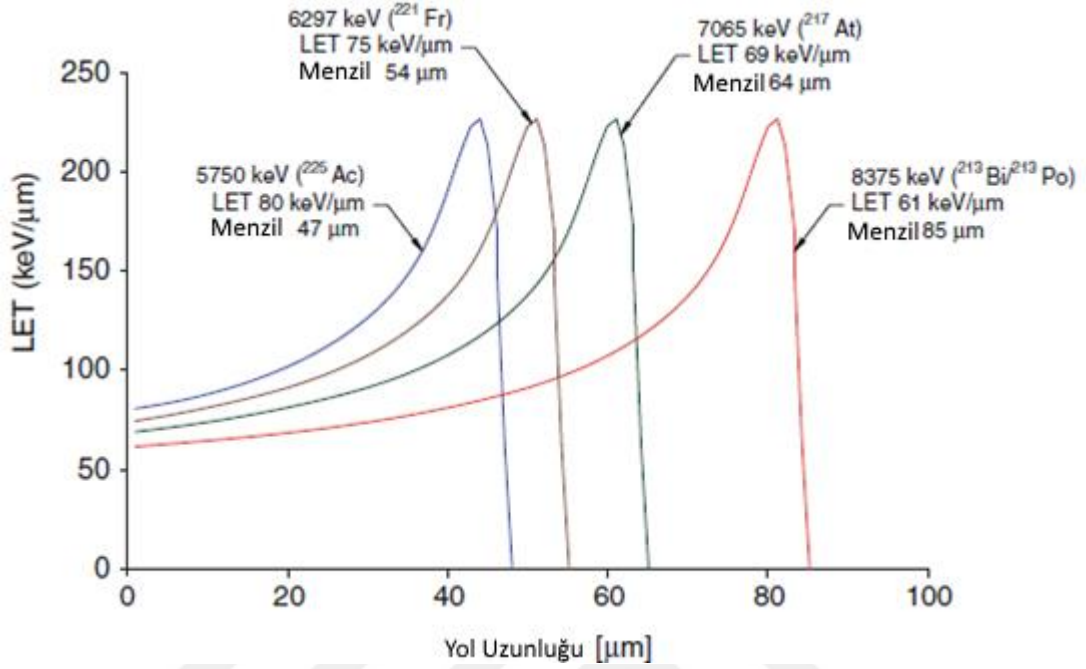
3.3.3.1 ^{225}Ac Bozunma Şeması

^{225}Ac radyoizotopu 10 günlük yarı ömre sahip bir alfa yayınlıdır. ^{225}Ac 'un aşağıda verilen bozunma yoluyla, yarı ömrü 46 dakika olan ^{213}Bi radyoizotopuna bozunur. ^{213}Bi radyoizotopu, 46 dakikalık yarı ömrü ve yüksek enerjili (8,4 MeV) alfa parçacığı yayınlamasından dolayı alfa tedavisinde özel bir ilgi uyandırmaktadır (Şekil 3.11) (Knapp, 2016).



Şekil 3.11 ^{225}Ac radyoizotopunun bozunma şeması (Knapp, 2016)

^{225}Ac radyoizotopu bu bozunma sırasında üç alfa parçacığı yayınlır. Bizmut-213, kararlı çekirdeğimiz olan ^{209}Bi 'e ulaşmadan önce bir alfa parçacığı ve iki β^- parçacık emisyonu ile bozunur. ^{225}Ac radyoizotopunun ^{209}Bi 'e kadar bozunmasında yayımlanan dört alfa parçacığı için enerji değerleri, 5.75 MeV (^{225}Ac ve ^{221}Fr), 6.297 MeV (^{221}Fr ve ^{217}At), 7.065 MeV (^{217}At ve ^{213}Bi), 8.375 MeV (^{213}Po ve ^{209}Pb) ve dört alfa parçacığının ortalama yumuşak doku aralıkları sırası ile 47 μm , 54 μm , 64 μm ve 85 μm 'dir, aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (Şekil 3.12) (Knapp, 2016).

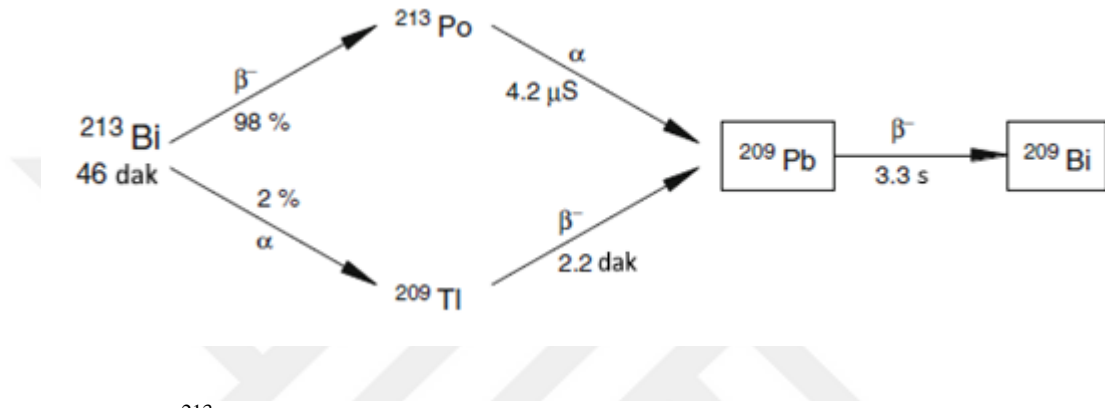


Şekil 3.12 ^{225}Ac radyoizotopunun bozunması sırasında yayılan dört alfa parçacığının Lineer Enerji Transferi (Knapp, 2016).

Alfa parçacıklarının iyonlaşma sayıları yani LET'i sırasıyla 80 keV/μm, 75 keV/μm, 64 keV/μm ve 61 keV/μm'dir. ^{225}Ac radyoizotopunun bozunması aynı zamanda iki parçacık yayınlanması ile gerçekleşir ve ^{225}Ac bozunmasından kaynaklanan hem alfa hem de β parçacık yayımının bu kademesi, çok düşük aktivite (etkinlik) seviyelerinde bile hücreler için oldukça toksiktir (Knapp, 2016).

3.3.4 Bizmut-213

^{213}Bi radyoizotopunun yarı ömrü 46 dakikadır, çok kısa yarı ömre sahiptir. Bizmut-213 bir alfa ve iki beta parçacığı bozunmaları yaparak kararlı çekirdeğimiz olan ^{209}Bi 'e kadar bozunur. ^{213}Bi radyoizotopunun bozunma şeması aşağıdaki şekilde verilmektedir (Şekil 3.13) (Knapp, 2016).

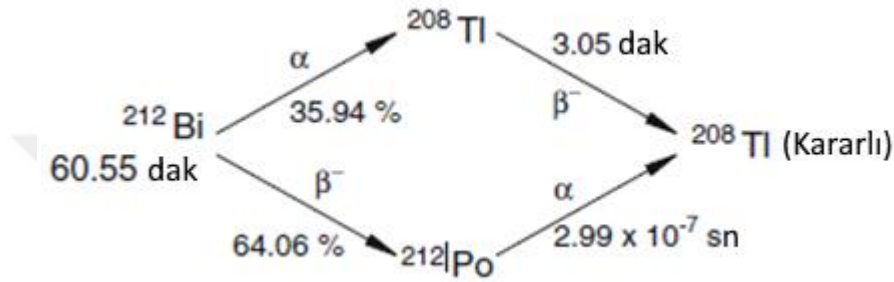


Şekil 3.13 ^{213}Bi 'nin bozunma şeması (Knapp, 2016).

Yüksek derecede saflaştırılmış ^{213}Bi ($t_{1/2} = 46$ dak.) ^{225}Ac 'nin bozunmasından itibaren $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ jeneratöründen temin edilebilir. Şekil 3.13'de görüldüğü üzere ^{213}Bi %98 β^- bozunması ile ^{213}Po çekirdeğine bozunmuştur. Radyoaktif olan ^{213}Po ($t_{1/2} = 4.2$ μs) ara maddesi çok kısa ömürlüdür ve 85 μm aralığında başlangıçtaki LET değeri 61 keV/ μm , 8.375 MeV enerjisine sahip bir alfa parçacığı verir. ^{213}Bi 'nin bozunması aynı zamanda görüntüleme için önemli olan 440 keV (%26.1) gama ışını emisyonuna neden olur. Bu radyoizotopun, Ac-225/Bi-213 jeneratör sisteminden elde edilebilmesi onu tıbbi kullanıma uygun hale getirmektedir (Knapp, 2016).

3.3.5 Bizmut-212

Bizmut-212 radyoizotopunun yarı ömrü 60.55 dakikadır. ^{232}Th serisinin bozunma ürünüdür. ^{232}Th ($t_{1/2} = 1.405 \times 10^{10}$ yıl) doğada yaygın olarak bulunur. ^{212}Pb ($t_{1/2} = 10.64$ s) ile geçici olarak dengede olan ^{224}Ra ($t_{1/2} = 3.66$ gün) içerir. ^{212}Pb radyoizotopu ^{224}Ra 'dan ayrılabilir, terapiden saf ^{212}Bi 'un ayrılabilceği bir $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ jeneratörünün hazırlanmasında kullanılabilir. ^{212}Bi 'nin bozunma şeması Şekil 3.14'de gösterilmektedir (Knapp, 2016).

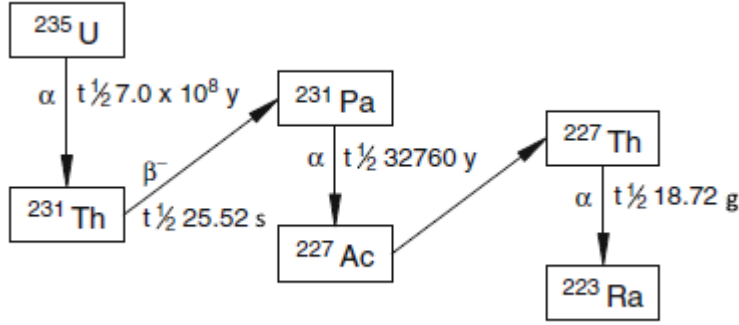


Şekil 3.14 ^{212}Bi 'nin bozunma şeması (Knapp, 2016)

^{208}Tl (%35.94) ve ^{212}Po (%64.06) oranlarıyla iki bağımsız dallanma yapmıştır. ^{212}Bi radyoizotopu β^- parçacığı emisyonu ile ^{212}Po 'ya ($t_{1/2} = 3.053$ dak.) bozunur, ^{212}Po 'da yapmış olduğu alfa parçacığı emisyonuyla kararlı çekirdeğimiz olan ^{208}Tl 'ye bozunmuştur. İkinci kolda ise, ^{212}Bi 'nin α emisyonu ile ^{208}Tl 'ye ($t_{1/2} = 3.053$ dak.) bozunur, ^{208}Tl radyoizotopu β^- emisyonu ile ^{208}Tl 'ye bozunmuştur. Ayrıca ^{208}Tl 'nin kız ürünü görüntülenebilir, gama fotonları yayar (583 keV ve 510 keV). Hasta olmayan personelin korunması için koruma gerektiren ^{208}Tl 'lik bozunmadan yayılan çok yüksek enerjili 2614 keV (%99) gama fotonları vardır. Dietilenetriaminepentaasetik asit (DTPA) bazlı BFCA ile ^{212}Bi 'nin antikor radyoetiketlenmesi bildirilmiştir ve hala bu alfa emitörünün hedefe yönelik tedavi için kullanılmasına ilgi duyulmaktadır (Knapp, 2016).

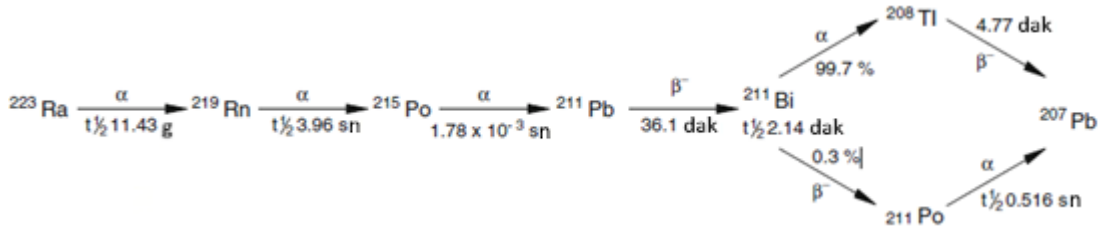
3.3.6 Radyum-223

Doğal olarak oluşan ^{235}U 'nun bozunma ürünü olan ^{223}Ra ($t_{1/2} = 11.43$ gün), aktinyum serisine ait bir radyonüklidtir. Şekil 3.15'de bozunma şeması verilmektedir (Knapp, 2016).



Şekil 3.15 ^{223}Ra 'nın üretimini gösteren ^{235}U 'nun bozunma şeması (Knapp, 2016)

^{235}U 'nun bozunması sırasında oluşan ^{227}Ac ($t_{1/2} = 21.773$ y) ürününden izole edilebilir. Ra-223, üç alfa parçacığı emisyonuyla ^{211}Pb 'ye ($t_{1/2} = 36.1$ dak.) bozunmaktadır (Şekil 3.16) (Knapp, 2016).



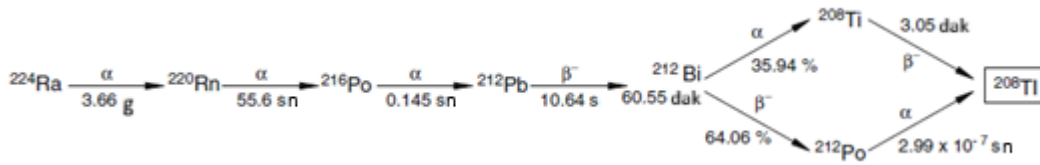
Şekil 3.16 ^{223}Ra 'nın bozunma şeması (Knapp, 2016)

^{211}Pb radyoizotopu β^- emisyonuyla ^{211}Bi ($t_{1/2} = 2.14$ dak.) bozunur, Şekil 3.18'de görüldüğü üzere iki dallı yol boyunca beta ve alfa parçacığı emisyonu yoluyla kararlı çekirdeğimize olan ^{207}Pb 'ye kadar bozunur. Aynı zamanda ^{208}Tl 'den itibaren bozunma (%99.7) baskındır. Radium-223, tedavi için düşünülen en uzun ömürlü alfa yayan radyonüklidlerden biridir. $^{223}\text{RaCl}_2$ kemik metastazı olan semptomatik prostat kanseri hastalarında III. Faz klinik çalışmalarına girmiştir (Knapp, 2016).

3.3.7 Radyum-224

Radyum-224, toryum serisine aittir. ^{224}Ra ($t_{1/2} = 3.66$ dak.) kısa bir ömre sahiptir ve üç alfa parçacığı emisyonuyla ^{212}Pb 'ye ($t_{1/2} = 10.64$ saat) kadar bozunur (Knapp, 2016).

^{224}Ra üç alfa parçacığı emisyonuyla ^{212}Pb 'ye kadar bozunmuştur (Şekil 3.17) (Knapp, 2016).



Şekil 3.17 ^{224}Ra 'nın bozunma şeması (Knapp, 2016)

^{224}Ra ile radyofarmasötiklerin gelişimi veya uygulamaları hakkında sınırlı sayıda rapor bulunmaktadır (Knapp, 2016).

3.3.8 Toryum-227

Toryum-227, ^{235}U serisine aittir (Şekil 3.15). 236 KeV (%11.2) ve 50 KeV (%8.5) enerjili gama foton emisyonuyla yarı ömrü 18.72 gün olan ^{183}Ac 'ye bozunmaktadır. ^{183}Ac ($t_{1/2} = 18.72$ gün) sintigrafik görüntüleme için kullanılabilir. Küçük miktarda ^{227}Th , ^{235}U 'dan izole edilebilir. ^{226}Ra [^{226}Ra (n, γ) ^{227}Ra (β^- bozunma) ^{227}Ac] (β^- bozunma ^{227}Th] nötron aktivasyonu ile üretilebilir. ^{227}Th , terapötik tedavilerin radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde ilgi konusudur. ^{227}Th etiketli monoklonal antikor rituximab (bazı lenfoma ve lösemilerde) kullanan düşük doz oran tedavisinin, insan B lenfoma ksenogreftlerini (doku nakli) taşıyan çıplak farelerde lenfoma hücrelerini öldürdüğü gösterilmiştir. Biyo-dağılım çalışmaları, normal doku toksisitesi ve farelerde HER2 eksprese eden meme kanseri ksenograftlarını hedef alan ^{227}Th -trastuzumab monoklonal antikorunun tedavi etkinliği bildirilmiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda, ^{227}Th trastuzumab tedavisi meme kanseri ksenograft büyümesinin doza bağlı bir şok etkisi ile sonuçlanmıştır (Knapp, 2016).

4. MATERYAL VE YÖNTEM

Nükleer fiziğin, birçok alt alanı vardır ve gün geçtikçe bu alt alanlardaki gelişimler ilgi uyandırmaktadır. Gelişim gösteren alt alanlardan biride nükleer tıptır. Nükleer tıpta, teşhis ve tedavide kullanılmak üzere geliştirilen birçok radyoizotop vardır. Nükleer tıpta radyoizotopların kullanımı artarken, başka hastalıkların tedavisinde kullanılması için yeni üretim yöntemlerinin arttırılması ve uygulama alanlarının genişletilmesi sağlanmaktadır.

Bu tezin konusu, doku veya organlara verilen alfa parçacıklarının ağır çekirdekler olmalarından, tümörlü doku ve organlara verildiğinde kısa mesafe alarak direkt tümörlü hücreyle etkileşime girmesi sonucunda, çevredeki sağlam dokulara en az zararı verir ve tümörlü hücreyi yok eder. Alfa Radyonüklid Tedavi yöntemi diğer tedavi yöntemlerine kıyasla, kullanılabilir olmasının önemini belirten bir çalışmadır. Alfa radyonüklid tedavisinde de, kullanılması için radyoizotoplar üretilmiştir. Radyoizotopların üretilmesi için de nükleer reaksiyonlara ihtiyaç vardır. Tesir kesitleri, nükleer reaksiyonlar için oldukça önemlidir, nükleer reaksiyonlarda hesaplama yapabilmek için tesir kesitlerine ihtiyaç duyulur. Hesaplamaları yapabilmek oldukça uğraş gerektirmektedir. Fakat nükleer fiziğin uygulama alanları hayatın birçok yerinde karşımıza çıktığından dolayı, bu bilim ile ilgili yapılan çalışmalarda artış görülmektedir (Knapp, 2016). Neticede artan ihtiyaç doğrultusunda bilim oldukça gelişmiştir. Hesaplamaların yapılabilmesi için, gelişen teknoloji ile çeşitli bilgisayar kodları kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılanı ise TALYS nükleer reaksiyon kodudur. TALYS kodu hesaplamalarda oldukça kolaylık sağlar. Bu çalışmada yapılan hesaplamalarda TALYS 1.8 kodu kullanıldı.

4.1 TALYS 1.8

TALYS nükleer reaksiyonların analizi ve tahmini için kullanılan bir bilgisayar kod sistemidir. Genellikle Linux işletim sisteminde çalışan ve fortran programlama diline sahip, nükleer reaksiyonlar için oluşturulmuş bir kod programıdır.

Bu bilgisayar programının yapımındaki temel amaç, 1 keV - 200 MeV enerji aralığında, kütlesi 12 ve daha ağır olan hedef çekirdekler için nötronları, fotonları, protonları, döteronları, tritonları, ^3He ve alfa parçacıklarını içeren nükleer reaksiyonların simülasyonudur. Bunu yapabilmek için, tek bir kod sistemine bir nükleer reaksiyon modeli takımı uygulanır. Bu, çözülmemiş rezonans aralığından ara enerjilere kadar nükleer reaksiyonları değerlendirmemizi sağlar. Güçlü bir şekilde birbirine bağlı olan iki ana TALYS koşulu vardır. Birincisi, nükleer reaksiyon deneylerinin analizi için kullanılabilecek bir nükleer fizik aracıdır. Deney ve teori arasındaki etkileşim, parçacıklar ve çekirdekler arasındaki temel etkileşime dair bize fikir verir ve kesin ölçümler modellerimizi sınırlamamızı sağlar. Buna karşılık, ortaya çıkan nükleer modellerin yeterli tahmin gücüne sahip olduğuna inanıldığında, ölçümlerin güvenilirliğini gösterir. Nükleer fizik aşamasından sonra, TALYS'in ikinci fonksiyonu olan nükleer veri aracı olarak geliyor. Herhangi bir ölçüm olmadığında, varsayılan modda veya mevcut deneysel verileri kullanarak çeşitli reaksiyon modellerinin ayarlanabilir parametrelerinin ince ayarını yaptıktan sonra, TALYS rezonans bölgesinin ötesinde, kullanıcı tanımlı bir enerji ve açı ızgarası üzerindeki tüm açık reaksiyon kanalları için nükleer veri üretebilir. Bu hesaplanmış ve deneysel sonuçlarla oluşturulan nükleer veri kütüphaneleri, mevcut ve yeni nükleer teknolojiler için temel bilgiler sağlamaktadır. TALYS gibi nükleer reaksiyon simülasyonu kodları tarafından üretilen verilere doğrudan veya dolaylı olarak dayanan önemli uygulamalar: konvansiyonel ve yenilikçi nükleer güç reaktörleri (GEN-IV), radyoaktif atıkların transformasyonu, füzyon reaktörleri, hızlandırıcı uygulamalar, yurt güvenliği, tıbbi izotop üretimi, radyoterapi, jeofizik ve astrofizik (Koning, 2015).

TALYS çıktı dosyalarında;

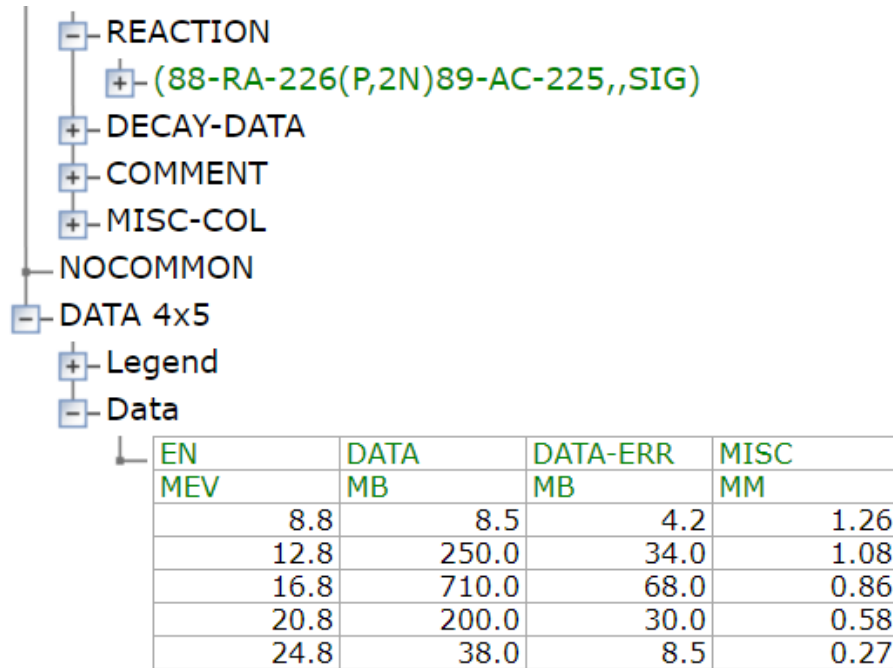
- Esnek, esnek olmayan ve toplam tesir kesiti
- Elastik saçılmada açısal dağılımlar
- Kesikli seviyelerde açısal dağılımlar
- İzometrik ve taban durum tesir kesiti

- Toplam parçacık enerjisi ve çift katlı diferansiyel tesir kesitleri
- Ürün çekirdeklerin oluşum tesir kesitleri

elde edilebilir.

4.2 EXFOR Kütüphanesi

Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu'nun EXFOR kütüphanesi, deneysel olarak çalışılmaları yapılmış nükleer reaksiyon verilerinin detaylı bir şekilde toplandığı yerdir (EXFOR). EXFOR'dan örnek bir nükleer reaksiyon veri tablosu Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Kütüphanede bulunan veriler neticesinde teorik olarak bulunan sonuçları deneyselleri ile karşılaştırma imkanı sunmaktadır. Bu çalışmada, kullanılan nükleer reaksiyonlar için de EXFOR kütüphanesinden deneysel veriler alınmıştır (EXFOR).



The diagram shows the EXFOR library structure. The 'DATA 4x5' folder is expanded to show a table of experimental data. The table has four columns: EN (MEV), DATA (MB), DATA-ERR (MB), and MISC (MM). The data is as follows:

EN MEV	DATA MB	DATA-ERR MB	MISC MM
8.8	8.5	4.2	1.26
12.8	250.0	34.0	1.08
16.8	710.0	68.0	0.86
20.8	200.0	30.0	0.58
24.8	38.0	8.5	0.27

Şekil 4.1 ^{226}Ra (p,2n) ^{225}Ac nükleer reaksiyonuna ait EXFOR kütüphanesinden deneysel veri gösterimi (EXFOR)

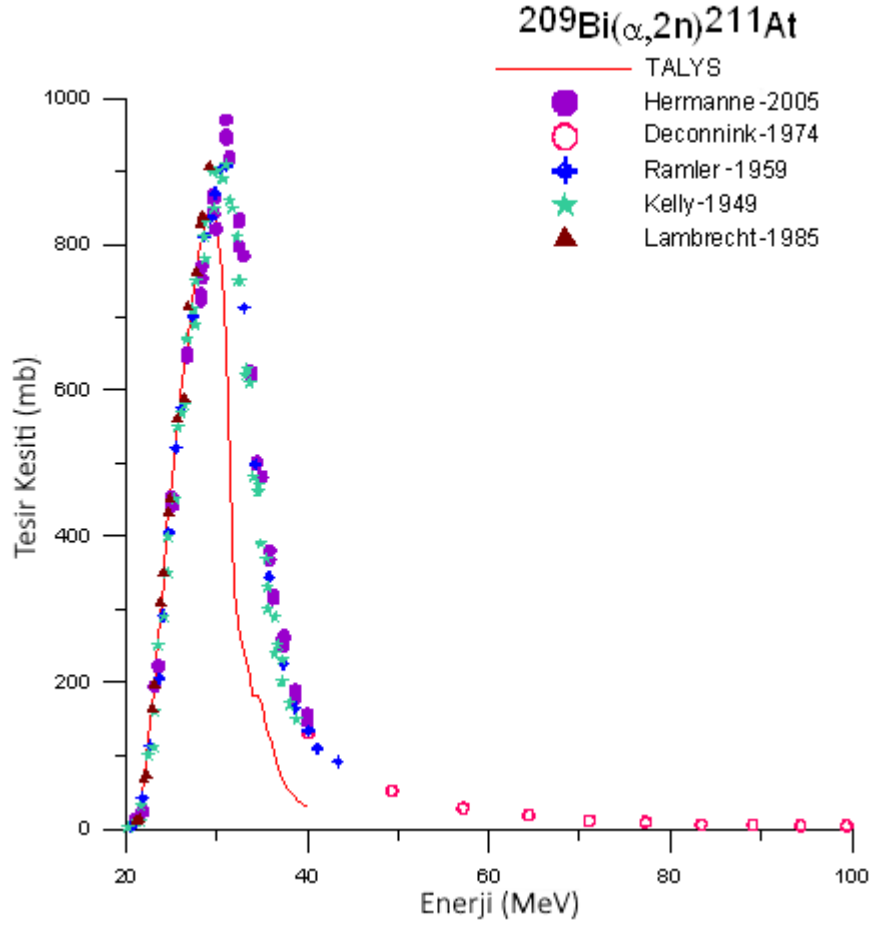
Şekil 4.1’de deneysel sonuçları verilen reaksiyon benim çalışmamda yer almaktadır. $^{226}\text{Ra} (p,2n) ^{225}\text{Ac}$ reaksiyonuyla ilgili bir hesaplama yaptım ve buradaki deneysel sonuçlarla birlikte bir grafik çizdim, hesaplamış olduğum sonuçların deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu bir grafik elde ettim. Bu grafik Şekil 5.3’de gösterilmektedir (Knapp, 2016).

5. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmada, kanserli hücrelerin yok edilmesinde kullanılan alfa radyonüklid tedavinin öneminden bahsedildi. Alfa radyonüklid tedavi yöntemi nedir, hangi hastalıkların tedavisinde kullanılmalıdır, diğer tedavi yöntemlerine kıyasla niçin bu tedavi yöntemi daha çok tercih edilmelidir, bu tedavi yöntemi için kullanılan radyoizotoplar ve bu radyoizotopların üretim metotları nelerdir konu başlıklarını içeren bir çalışma yapıldı. Alfa radyonüklid tedavisi için $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$, $^{209}\text{Bi}(\alpha,3n)^{210}\text{At}$, $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ reaksiyonları incelendi.

Alfa radyonüklid tedavisinde kullanılan radyoizotopların üretim reaksiyonları incelendi ve bu reaksiyonların teorik hesaplamaları yapıldı. Bu hesaplamaların sonuçları EXFOR Kütüphanesinden alınan deneysel veriler ile karşılaştırıldı uygun enerji aralıkları belirlendi. Hesaplama yapılırken, TALYS 1.8 bilgisayar kodu kullanıldı. Türkiye’de bulunan Ankara Sarayköy’de kurulu olan TAEK’e bağlı Proton Hızlandırıcı Tesisi’nde bu üretimin gerçekleştirilebilmesi adına tavsiyelerde bulunuldu.

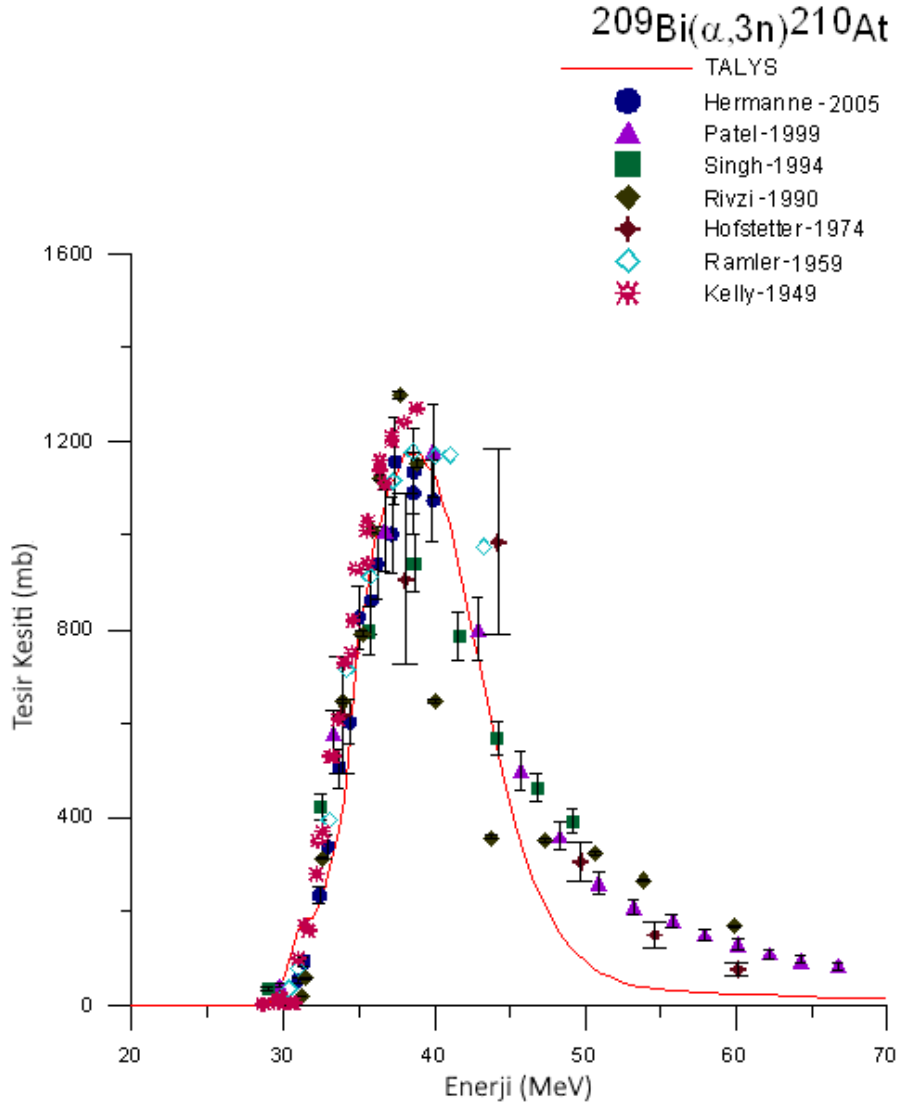
5.1 $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ Reaksiyonu



Şekil 5.1 $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ reaksiyonuna ait hesaplanan tesir kesiti ve deneysel verilerin karşılaştırılması (Hermanne, E. A., 2005; Deconnink, G., 1974; Ramler, W. J., 1959; Kelly, E. L., 1949 ve Lambrecht, R. M., 1985)

$^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ reaksiyonuna ait hesaplanan tesir kesiti ve deneysel verilerin birbirleriyle uyumlu olduğu görülmektedir (Şekil 5.1). Bu hesaplamada gelen alfa parçacığı enerjisine karşılık reaksiyonun üretim tesir kesitinin 20-40 MeV enerji aralığında maksimum değere ulaştığı görülmektedir. Grafikte de görüldüğü gibi yaklaşık 30 MeV enerjide maksimum tesir kesitine ulaştığını ve bu bölgede maksimum olasılıkla ^{211}At 'in üretilebileceği görülmektedir (Şekil 5.1).

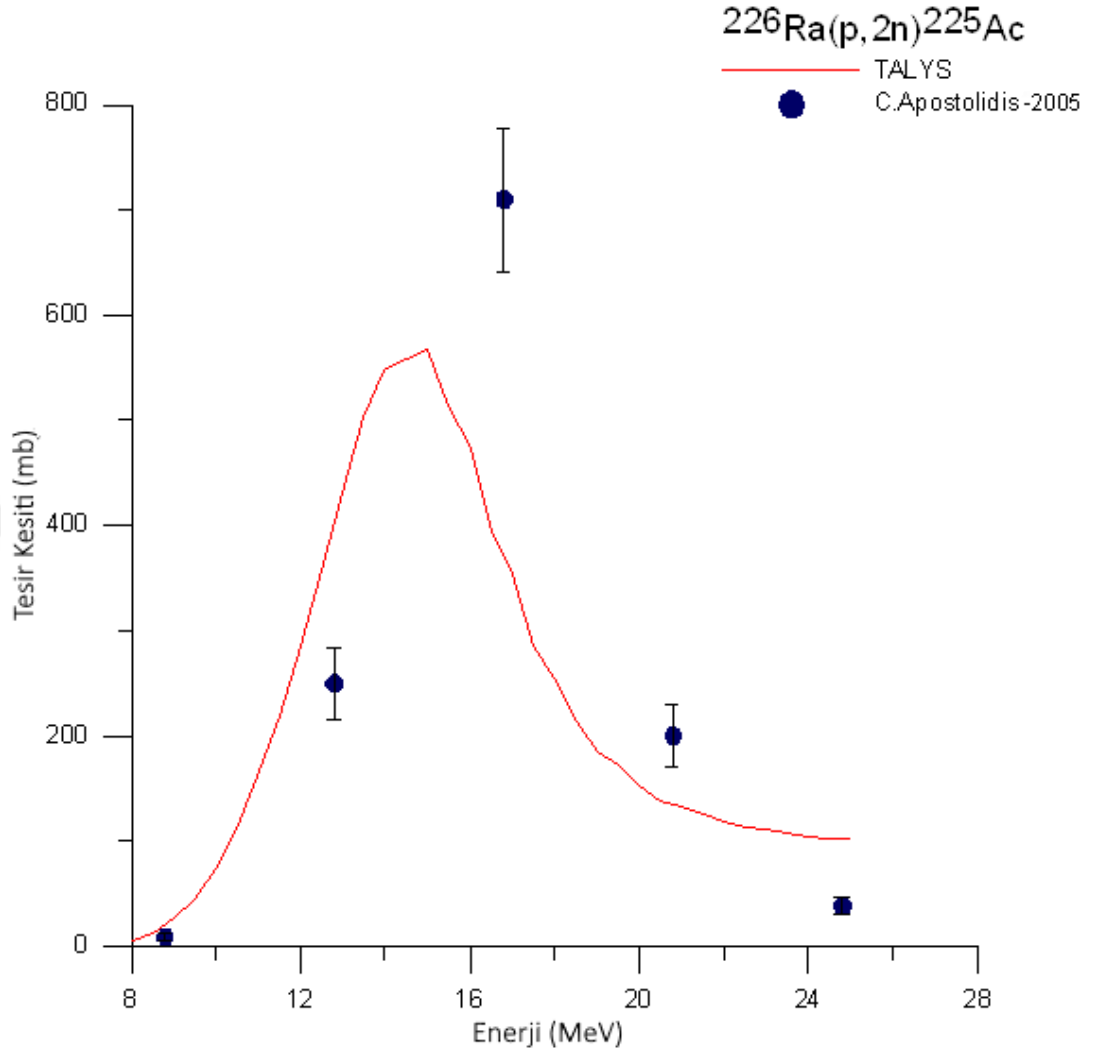
5.2 $^{209}\text{Bi}(\alpha,3n)^{210}\text{At}$ Reaksiyonu



Şekil 5.2 $^{209}\text{Bi}(\alpha,3n)^{210}\text{At}$ reaksiyonuna ait hesaplanan tesir kesiti ve deneysel verilerin karşılaştırılması (Hermanne, E. A., 2005; Patel, H. B., 1999; Singh, N. L., 1994; Rivzi, E. A., 1990; Hofstetter, K. J., 1974; Ramler, W. J., 1959; Kelly, E. L., 1949)

$^{209}\text{Bi}(\alpha,3n)^{210}\text{At}$ reaksiyonunda da, yine ^{209}Bi radyoizotopu hedef çekirdeğimidir. Bu reaksiyon için hesaplamış olduğumuz tesir kesiti, deneysel verilerle uyum sağlamaktadır. Gelen alfa parçacığının enerjisine karşılık tesir kesitinin yaklaşık 40 MeV enerjide üretim tesir kesitinin maksimum noktaya ulaştığı görülmektedir (Şekil 5.2). Yüksek olasılıkla bu noktada ^{210}At 'in üretileceği görülmektedir.

5.3 $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ Reaksiyonu



Şekil 5.3 $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ reaksiyonuna ait hesaplanan tesir kesiti ve deneysel verilerin karşılaştırılması (Apostolidis, C., 2005)

^{225}Ac radyoizotopu, bir siklotronda ^{226}Ra 'nın proton ışını ile ışınlanmasıyla üretilir. Bu reaksiyon içinde yapmış olduğumuz tesir kesiti hesaplamaları, deneysel verilerle uyumlu bir sonuç vermektedir (Şekil 5.3). Grafikten de görüldüğü üzere yaklaşık 18 MeV proton enerjisinde, yüksek olasılıkla ^{225}Ac radyoizotopunun üretiminin gerçekleştiği görülmektedir.

6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Teknolojinin gelişmesi, birçok alanda gelişim gösterdiği gibi, tıp alanındaki çalışmalarında gelişmesi ve ilerlemesine de neden olmuştur. Tıpta olan gelişmeler sayesinde kanserli hücelere çözüm olacak tedavi yöntemleri ortaya çıkmıştır. Tedavi yöntemlerinden biri olan Alfa Rayonüklid Tedavi yöntemi kanserli hüceleri yok etmek için gelişim göstermektedir. Yapılan bu çalışmada kanserli hüceleri yok etmek için Alfa Radyonüklid Tedavisinde kullanılan radyoizotopların üretim tesir kesitleri hesaplanmış ve deneysel verilerle karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada oldukça verimli sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak, Alfa Radyonüklid Tedavinin kullanılabilir bir yöntem olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada, Alfa Radyonüklid Tedavisinde kullanılmak üzere birçok radyoizotopun olduğu görüldü. Tedavide kullanılması için üretilen radyoizotopların üretim parametleri incelendi. Tedavi için üretilen radyoizotopların tesir kesitleri TALYS 1.8 koduyla hesaplandı. TALYS 1.8 koduyla yapılan hesaplamaların sonuçları, EXFOR kütüphanesinden alınan deneysel verilerle karşılaştırıldı.

^{209}Bi radyoizotopu, ^{211}At 'in üretiminde hedef çekirdeğimize ^{209}Bi 'in alfa parçacıklarıyla bombardıman edilmesiyle ^{211}At üretilmiştir. $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ reaksiyon sonucunda üretilmiştir. Yapılan hesaplamalar deneysel verilerle uyumludur (Şekil 5.1). 30 MeV enerjide maksimum tesir kesitine ulaştığı ve bu enerjide yüksek olasılıkla üretilbileceği görülmektedir.

^{209}Bi radyoizotopu, ^{210}At 'in üretiminde de hedef olarak kullanılmıştır. ^{209}Bi 'in alfa parçacıklarıyla ışınlanması sonucu üretilmektedir. $^{209}\text{Bi}(\alpha,3n)^{210}\text{At}$ reaksiyonu ile üretilmiştir. Yapmış olduğumuz hesaplamalar, deneysel verilerle uyumludur (Şekil 5.2). 40 MeV enerjide maksimum tesir kesitine ulaştığı ve bu enerjide yüksek olasılıkla üretilbileceği görülmektedir.

Doğada bulunan ^{226}Ra 'nın bir siklotronda proton ışını ile ışınlanması sonucu oluşan ^{225}Ac radyoizotopu Alfa Tedavisi için oldukça önemlidir. $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ reaksiyon sonucunda üretilmektedir. Şekil 5.3'de görüldüğü gibi yapılan hesaplamalar deneysel

verilerle uyumludur. 18 MeV enerjide maksimum tesir kesitine ulaştığı ve bu enerjide yüksek olasılıkla üretilebileceği görölmektedir.

Türkiye Ankara Sarayköy’de kurulu olan (TAEK-PHT), 30 MeV proton hızlandırıcı tesisi bulunmaktadır. 30 MeV’lik proton siklotronunda $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ reaksiyonu kullanılarak ^{225}Ac ’in üretiminin mümkün olduğunu ve bunun ölkemiz şartlarında geçerli bir yöntem olabileceği görölmektedir.



Kaynakça

- Apostolidis, C., Molinet, R., McGinley, J., Abbas, K., Möllenbeck, J., Morgenstern, A., (2005). Cyclotron production of Ac-225 for targeted alpha therapy. *Applied Radiation and Isotopes*, 62 (3), sf. 383-387.
- Aydın, A., ve Kaplan, A., (2013). 99Mo ve 225Ac İçin Proton Hızlandırıcısına Dayalı Farklı Üretim Yöntemlerinin İncelenmesi. Ulusal Proton Hızlandırıcıları Çalıştayı, TAEK Sarayköy Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, Ankara.
- Chakravarty, R., Ram, R., Dash, A., Pillai, M. R. A., (2012). Preparation Of Clinical-Scale $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Column Generator Using Neutron Activated Low Specific Activity ^{99}Mo And Nanocrystalline $\Gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ As Column Matrix. *Nuclear Medicine and Biology*. 39:916-922.
- Chakravarty, R., (2011). Development Of Radionuclide Generators For Biomedical Applications. Doktora Tezi, Homi Bhabha National Institute, June 2011.
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A. ve Phelps, M. E., (2003). *Physics in Nuclear Medicine*, Saunders, Pennsylvania., Elsevier Science, Philadelphia.
- Coşkun, İ. (2018). Radyasyonun Tıpta Kullanımı. Anka Enstitüsü. <http://ankaenstitusu.com/radyasyonun-tipta-kullanimi/>, (Erişim Tarihi:15.07.2018)
- Daraban, L., Adam-Rebeles, R., and Hermanne, A., (2009). Study Of Excitation Functions For The Deuteron Induced Reactions On $^{64}\text{Ni}(d,2n)$ For The Produntion Of The Medical Radioisotopes ^{64}Cu . *Applied Radiation and Isotopes*. 67:506-510.
- Deconnink, G., Longree, M., (1974). *Annales de la Societe Scientifique de Bruxelles*, Vol.88, sf. 341 Belgium in French.
- Demir, M., (2008). Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. İstanbul, sf. 167-180.
- EXFOR (2019). Experimental Nuclear Reaction Data (EXFOR) Database Version of 2019-08-29. <https://www-nds.iaea.org/exfor/>

- Hermanne, E. A., Tarkanyi, F., Takacs, S., Szucs, Z., Shubin, Yu. N., Dityuk, A. I., (2005). Applied Radiation and Isotopes, Vol.63 sf. 1 UK.
- Hofstetter, K. J., Stickler, J. D., (1974). Physical Review, Part C, Nuclear Physics, Vol.9, sf. 1064, USA.
- IAEA, (1963). Radioisotopes in Hydrology. Proceedings of A Symposium Tokyo 5-9 March 1963.
<https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/Public/44/053/44053949.pdf?r=1&r=1>, (Erişim Tarihi: 28.03.2019)
- Kamer, S. (2010). Lineer Enerji Transferi (LET) ve Rlatif Biyolojik Etkinin (RBE) Radyobiyojik nemi. Trk Radyasyon Onkolojisi Derneği.
<https://www.trod.org.tr/files/file/DERS5.pdf>, (Erişim Tarihi:12.01.2019)
- Kelly, E. L., Segre, E., (1949). Physical Review, Vol.75, sf. 999, USA.
- Knapp, F. F. (Russ), Dash, A., (2016). Radiopharmaceuticals for Therapy. India: Springer, sf. 37-53.
- Koning, A., Hilaire, S., Goriely, S., (2015). TALYS-1.8 A nuclear reaction program. User Manual.
- Krane, K., S., Nkleer Fizik-II. Palme Yayıncılık, Ed:B. şarer, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.
- Lambrecht, R. M., Mirzadeh, S., (1985). Applied Radiation and Isotopes, Vol.36 (6), sf. 443, UK.
- Martin, J., E., Radyasyon ve Radyasyondan Korunma Fiziği. Ed: Prof. Dr. A. G. Tanır; Doç. Dr. M. H. Blkdemir; Yrd. Doç. Dr. K. Koę, Palme Yayıncılık, Ankara, 2013, sf. 191.
- Melville, G. P., Meriarty, H., Metcalfe, P., Knittel, T., Allen, B. J., (2007).
Production of Ac-225 for Cancer Therapy by Photon-Induced Transmutation of Ra-226. Applied Radiation and Isotopes, 65 (9), sf. 1014-1022
- Patel, H. B., Shah, D. J., Singh, N. L., (1999). Nuovo Cimento A, Vol.112, sf. 1439, Italy.

Pekel, İ., (2015). Radyoizotopun Kullanım Alanları.

<https://prezi.com/uuewnhz9vmc/radyoizotop-kullanim-alanlari/>, (Erişim Tarihi:12.06.2018)

Ramler, W. J., Wing, J., Henderson, D. J., Huizenga, J. R., (1959). Physical Review, Vol.114, sf.154, USA.

Rivzi, E. A., Bhardwaj, M. K., Ansari, M. A., Chaubey, A. K., (1990). Applied Radiation and Isotopes, Vol.41, sf. 215, UK.

Savaş, F., (2013). Medikal Fizikte Kullanılan Bazı Radyonüklidlerin Nükleer Reaksiyon Tesir Kesitlerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, sf. 9-20.

Singh, N. L., Mukherjee, S., Somayajulu, D. R. S., (1994). Nuovo Cimento A, Vol.107, sf. 1635, Italy.

Humphries, S., (1986) Principles of Charged Particle Acceleration, John Wiley and Sons, sf. 461.

ŞENER, Ş., (2006). Radyoizotop Üretiminde Kullanılan Bazı Nükleer Reaksiyon Tesir Kesitlerinin Hesaplanması. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, sf. 60.

TAEK (2012). Proton Hızlandırıcı Tesisi Tanıtım Kitapçığı.

TAEK. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu, <https://www.taek.gov.tr/tr/2016-06-09-00-43-55/163-nukleer-reaktorler/1082-nukleer-guc-santral-reaktoru-nedir.html> (Erişim Tarihi: 10.11.2019)

TAEK. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu, Radyasyonun Endüstride Kullanımı, <http://kurumsalarsiv.taek.gov.tr/bitstream/1/639/1/30019.pdf> (Erişim Tarihi: 10.11.2019)

TRKD (2015). Radyasyondan Korunma Derneği. <http://www.trkd.org.tr/yararli-bilgiler/terimler-ve-tan%C4%B1mlar/646-ba%C4%9F%C4%B1l-r%C3%B6latif-biyolojik-etkinlik-rbe.html>, (Erişim Tarihi: 21.02.2019)

Yalçiner, E. G., (2008). Proton Hızlandırıcılarının Nükleer Uygulama Alanları İle Protonlarla Oluşturulan Nükleer Reaksiyon Tesir Kesitlerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Ankara, sf. 122.

Weidner, J. W., Mashnik S. G., John, K. D., Hemez, F., Ballard, B., Bach, H., Birnbaum, E. R., Bitteker, L. J., Couture, A., Dry, D., Fassbender, M. E., Gulley, M. S., Jackman, K. R., Ullmann, J. L., Wolfsberg, L. E., Nortier, F. M., (2012). Proton-induced cross sections relevant to production of ^{225}Ac and ^{223}Ra in natural thorium targets below 200 MeV. Applied Radiation and Isotopes, 70 (11), sf. 2602-2607.

Zhuikov, B. L., Kalmykov, S. N., Ermolaev, S. V., Aliev, R. A., Kokhanyuk, V. M., Matushko, V. L., Tananaev, I. G., Myasoedov, B. F., (2011). Production of ^{225}Ac and ^{223}Ra by Irradiation of Th with Accelerated Protons. Radiochemistry, 53 (1), sf. 66-72.