

**Tc^{99m} (V) DMSA RADYOFARMASÖTİĞİNİN
ÜRETİM VE KALİTE KONTROL PARAMETRELERİNİN
BELİRLENMESİ**

Sinem ŞENSOY

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EKİM 2007

ANKARA

**Tc^{99m} (V) DMSA RADYOFARMASÖTİĞİNİN
ÜRETİM VE KALİTE KONTROL PARAMETRELERİNİN
BELİRLENMESİ**

Sinem ŞENSOY

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EKİM 2007

ANKARA

Sinem ŞENSOY tarafından hazırlanan Tc^{99m} (V) DMSA RADYOFARMASÖTİĞİNİN ÜRETİM VE KALİTE KONTROL PARAMETRELERİNİN BELİRLENMESİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mübeccel ERGUN
Tez Danışmanı, Kimya Mühendisliği, Gazi Üniversitesi

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet BİÇER
Kimya Mühendisliği, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Mübeccel ERGUN
Kimya Mühendisliği, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Canan CABBAR
Kimya Mühendisliği, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Gülseren ARAS
Nükleer Tıp, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Pervin ARIKAN
Fizik, Gazi Üniversitesi

Tarih: 09 / 10 / 2007

Bu tez ile Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Nermin ERTAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Sinem ŞENSOY

**Tc^{99m} (V) DMSA RADYOFARMASÖTİĞİNİN ÜRETİM VE KALİTE
KONTROL PARAMETRELERİNİN BELİRLENMESİ**
(Yüksek Lisans Tezi)

Sinem ŞENSOY

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Ekim 2007

ÖZET

Radyofarmasötikler, Nükleer Tıpta teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif bileşiklerdir. Radyofarmasotik hastaya verildikten belli bir süre sonra görüntülenecek dokuya yerleşir. Gama yayıcı radyofarmasotikler gama kamera, pozitron yayıcılar ise pozitron emisyon tomografisi ile görüntülenir. Bu görüntülere “sintigrafi” adı verilir.

Tc^{99m} radyoizotopu Mo⁹⁹, un yıkılımından oluşur. Tc^{99m} radyonüklid jeneratör sistemi yardımıyla molibdenden ayrılır. Tc^{99m}, liyofilize toz halindeki steril ve apirojen DMSA (dimerkaptosüksinikası) kiti ile birleştirildiğinde Tc^{99m}'in +3 değerlikte olduğu Tc^{99m} (III) DMSA böbrek görüntüleme radyofarmasötici elde edilir. DMSA kiti hazırlama sırasında pH arttırılarak +5 değerlikli Tc^{99m} oluşturulur ve Tc^{99m} (V) DMSA elde edilir. Bu radyofarmasötik ise vücut tümörlerinin görüntülenmesinde kullanılır.

Literatürde Tc^{99m} (V) DMSA için birçok hazırlama ve kalite kontrol yöntemi mevcuttur, fakat literatürdeki çelişkili raporlar nedeniyle bu yöntemlerden biri üzerinde kesin bir karara varılmamıştır. Bu nedenle yapılan çalışmada Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötici için nükleer tıp merkezlerinde uygulanabilirliği yüksek hazırlama ve kalite kontrol yönteminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada pH' ları 7,0 ile 9,0 arasında değişen Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiği hazırlanmıştır. Kalite kontrol yöntemi olarak kağıt ve ince tabaka kromatografisi ile elektroforez yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, 20-25 mCi $Tc^{99m}NaO_4$ ile işaretlenen ve işaretleme sırasında 0,2 mL $NaHCO_3$ eklenen kitlerin pH değerlerinin 8,5 - 9,0 arasında olduğu görülmüştür. Bu pH aralığında bağlanma yüzdesi diğer pH değerlerindekiyle oranla daha yüksektir. Ayrıca analiz süresinin kısaltılması amacıyla kromatografi yürütme uzunluğu 15 cm' den 8 cm' ye düşürülmüştür. Süredeki bu kısalma nükleer tıp bölümlerinde aynı gün içinde hazırlanıp kullanılan bir radyofarmasötik için önemli bir noktadır.

Aynı kit üzerinden yapılan elektroforez sonuçlarının, ince tabaka kromatografisi sonuçları ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. Fakat elektroforez çalışmasından elde edilen kromatogramlarda piklerin sürüklendiği gözlemlenmiştir. Dolayısıyla kağıt kromatografisi ile elde edilen kromatogramlarda ayırım daha iyidir.

Yapılan stabilite çalışması sonucu ürünün altı saat boyunca kararlı kaldığı görülmüştür. Ayrıca elektroforez yönteminin daha kısa süre alması dolayısıyla alternatif bir kalite kontrol yöntemi olduğuna karar verilmiştir.

Bilim Kodu : 912.1.107
Anahtar Kelimeler : Tc^{99m} (V) DMSA, kromatografi, radyofarmasi
Sayfa Sayısı : 61
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Mübeccel ERGUN

**DETERMINING THE PRODUCING AND QUALITY CONTROL
PARAMETERS OF Tc^{99m} (V) DMSA RADIOPHARMACEUTIC
(M. Sc. Thesis)**

Sinem ŞENSOY

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
October 2007**

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are compounds which are used for diagnosis and therapy in nuclear medicine. After injection to the patients, radiopharmaceutical is localized to tissue which will be scanned. Radiopharmaceuticals emitting gamma rays can be detected by gamma cameras and those which emit positron rays can be detected by Positron Emission Tomography (PET) cameras. The images are called “Scintigraphy”.

Tc^{99m} is the decay product of Mo⁹⁹. Tc^{99m} is obtained from the Mo⁹⁹/Tc^{99m} radionuclide generator system. When Tc^{99m} is combined with lyophilized, apyrogen and sterile DMSA (dimercaptosuccinic acid) kit, Tc^{99m} (III) DMSA is formed which is a kidney scanning agent. If pH is increased during preparing the DMSA kit, +5 valence Tc^{99m} is formed and Tc^{99m} (V) DMSA is obtained. This radiopharmaceutical is used for scanning tumors.

In literature, there are various preparation and quality control methods for Tc^{99m} (V) DMSA. Because of contradictory reports in the literature there is no method which has been decided upon. For this reason the aim of this work is to determine the preparation and quality control parameters of Tc^{99m} (V) DMSA which can be used in nuclear medicine centers.

In this study Tc^{99m} (V) DMSA is prepared at pH values of which are between 7,0 and 9,0. Paper chromatography and electrophoresis are used for quality control. The results indicate that the best percentages of labelling were obtained at pH values between 8,5 and 9,0 and when the product was prepared by the addition of 20-25 mCi Tc^{99m} NaO_4 in 2 ml and 0,2 mL $NaHCO_3$ to the DMSA kit. Moreover with the aim of shortening the chromatographic analysis period; development length of the chromatography strip is decreased from 15 cm to 8 cm. Since the radiopharmaceutical is prepared and used in nuclear medicine departments within a short time; the decrease of analysis time is important.

It is observed that the results of electrophoresis and thin layer chromatography which is studied by using the same kit gave similar results. But some tailing in the electrophoresis peaks were recognized. Therefore the separation in the chromatograms which is obtained with thin layer chromatography is better. On the other hand the analysis time was reduced to 50 minutes.

The stability studies showed that Tc^{99m} (V) DMSA is stable for six hours. It is decided that electrophoresis could be an alternative quality control method for Tc^{99m} (V) DMSA in the nuclear medicine departments by the use of a simple equipment; because it is shorter than the other methods.

**Science Code : 912.1.107
Key Words : Tc^{99m} (V) DMSA, chromatography, radiopharmacy
Page Number : 61
Adviser : Prof. Dr. Mübeccel ERGUN**

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca değerli yardım ve katkıları ile bana destek olan Hocam Prof. Dr. Mübeccel ERGUN' a, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak tüm çalışmam boyunca bana yardımcı olan Sayın Dr. Kimya Yüksek Mühendisi Ayfer SOYLU' ya, çalışmalarımı yapmam için gerekli madde ve ekipmanı bana sağlayan Monrol Nükleer Ürünler A.Ş.' ye, her zaman yanımda olan ailem ve eşim H. Hâdi ŞENSOY' ya teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	3
2.1. Temel Radyasyon Bilgileri.....	3
2.1.1. Radyasyon ve radyoaktivite.....	3
2.1.2. Radyasyon çeşitleri.....	5
2.2. Nükleer Tıp.....	9
2.2.1. Klinik nükleer tıp uygulamaları.....	10
2.3. Radyofarmasötikler.....	14
2.4. DMSA (Dimercaptosuccinic acid).....	22
2.5. Tc ^{99m} (V) DMSA Radyofarmasötiğinin Kalite Kontrolünde Kullanılan Yöntemler ve Cihazlar.....	24
2.5.1. İnce tabaka kromatografisi.....	24
2.5.2. Elektroforez.....	28
2.6. Tc ^{99m} (V) DMSA Radyofarmasötiği ile İlgili Literatür Araştırması.....	30

	Sayfa
2.7. Materyal ve Metot.....	33
2.7.1. Tc ^{99m} (V) DMSA radyofarmasötüğünün işaretlenmesinde ve kalite kontrol analizlerinde kullanılan malzemeler.....	33
2.7.2. Tc ^{99m} (V) DMSA radyofarmasötüğünün hazırlanması.....	34
2.8. Tc ^{99m} (V) DMSA Radyofarmasötüğünün Kalite Kontrol Sonuçları.....	36
3. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR.....	53
EKLER.....	55
EK-1: TcNaO ₄ ' ın ince tabaka kromatografisi sonuçları.....	57
EK-2: TcNaO ₄ ' ın elektroforez sonuçları.....	58
EK-3: Tc ^{99m} (V) DMSA' nın ince tabaka kromatografisi sonuçları.....	59
EK-4: Tc ^{99m} (V) DMSA' nın elektroforez sonuçları.....	60
ÖZGEÇMİŞ.....	61

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Nükleer tıpta sıklıkla kullanılan jeneratörler.....	16
Çizelge 2.2. Tc ^{99m} ile işaretli kitler ve bu kitler kullanılarak görüntülenen doku ve organlar.....	21
Çizelge 2.3. Tc ^{99m} (V) DMSA işaretleme parametreleri ve pH ölçümü.....	37
Çizelge 2.4. Tc ^{99m} (V) DMSA analizlerinde kullanılan ince/kağıt kromatografisi ve elektroforez sistemleri.....	38
Çizelge 2.5. Tc ^{99m} (V) DMSA kalite kontrol referans değerleri.....	39
Çizelge 2.6. Tc ^{99m} (III) DMSA işaretleme parametreleri.....	40
Çizelge 2.7. Tc ^{99m} (III) DMSA kalite kontrol sonuçları.....	41
Çizelge 2.8. TcNaO ₄ kalite kontrol sonuçları.....	42
Çizelge 2.9. Tc ^{99m} (V) DMSA deeylerine ait kağıt ve ince tabaka kromatografisi sonuçları.....	44
Çizelge 2.10. Tc ^{99m} (V) DMSA deneylerine ait elektroforez sonuçları.....	47
Çizelge 2.11. Elektroforez analiz süreleri ve Tc ^{99m} (V) DMSA yüzdeleri.....	48
Çizelge 2.12. Tc ^{99m} (V) DMSA kararlılık deneylerine ait kağıt ve ince tabaka kromatografisi sonuçları.....	50
Çizelge 2.13. Tc ^{99m} (V) DMSA kararlılık deneylerine ait elektroforez sonuçları.....	51

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Doğada bulunan atomların N/Z dağılımı.....	4
Şekil 2.2. Elektromanyetik ışınım spektrumu.....	5
Şekil 2.3. Alfa ve beta ışınımı.....	6
Şekil 2.4. Alfa, beta, gama ve nötron ışınlarının giricilikleri.....	8
Şekil 2.5. Mo ⁹⁹ , un Tc ^{99m} , e yıkılımı.....	15
Şekil 2.6. Mo ⁹⁹ /Tc ^{99m} jeneratörü.....	18
Şekil 2.7. Mo ⁹⁹ / Tc ⁹⁹ jeneratör sisteminde ana radyonüklid ve ürün radyonüklid aktivitelerinin zamanla değişimi.....	19
Şekil 2.8. Mo ⁹⁹ / Tc ⁹⁹ jeneratör sisteminde ana radyonüklid ve ürün radyonüklid aktivitelerinin sağıma bağlı olarak değişimi.....	19
Şekil 2.9. Tc ^{99m} (V) DMSA için elektroforez yöntemi radyokromatogram tarayıcı sonucu.....	25
Şekil 2.10. Tc ^{99m} (III) DMSA radyofarmasötığının sistem A ile yapılan analizi	40
Şekil 2.11. TcNaO ₄ radyofarmasötığının sistem B ile yapılan analizi.....	41
Şekil 2.12. Tc ^{99m} (V) DMSA radyofarmasötığının sistem B ile yapılan analizi	43
Şekil 2.13. Tc ^{99m} (III) DMSA radyofarmasötığının sistem D ile yapılan analizi	46
Şekil 2.14. TcNaO ₄ radyofarmasötığının sistem D ile yapılan analizi.....	47
Şekil 2.15. Tc ^{99m} (V) DMSA radyofarmasötığının sistem D ile yapılan analizi	48

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Planar görüntü örnekleri.....	11
Resim 2.2. SPECT ile görüntüleme örnekleri.....	12
Resim 2.3. PET-CT cihazı.....	13
Resim 2.4. F-18 FDG PET ile görüntüleme örnekleri.....	13
Resim 2.5. İnce tabaka kromatografisi tekniği.....	25
Resim 2.6. Doz kalibratörü.....	27
Resim 2.7. Radyokromatogram tarayıcı.....	28
Resim 2.8. Elektroforez cihazı.....	29
Resim 2.9. Tc ^{99m} (V) DMSA radyofarmasötüğünden kalite kontrol numunesi alınması ve pH ölçümü.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

$t^{1/2}$

γ

α

β

Açıklama

Yarılanma süresi

Gama ışınması

Alfa ışınması

Beta ışınması

Kısaltmalar

Bq

Ci

DMSA

keV

m

N

Rf

TLC

V

Z

Açıklama

Becquerel

Curie

Dimerkaptosüksinik asit

Kilo elektron Volt

Kütle (gram)

Nötron sayısı

Retention (alınma) faktör

Tin Layer Chromotography
(ince tabaka kromatografisi)

Volt

Proton sayısı

1. GİRİŞ

Nükleer tıp, radyoaktif bir molekül ile işaretli kimyasal maddelerin, hastalıkların tanı veya tedavisinde kullanıldığı bilim dalıdır. Nükleer tıpta kullanılan radyoaktif maddelere “radyofarmasötik” denilmektedir. Radyofarmasötik hastaya verildikten belli bir süre sonra görüntülenmesi istenen organa yerleşir. Gama ışını yayan radyofarmasötikler gama kamera, pozitron ışını yayanlar ise pozitron emisyon tomografisi (PET) cihazlarıyla görüntü elde edilmesini sağlarlar.

Radyofarmasötikler bioaktif ve radyoaktif bileşenlerden meydana gelirler. Radyofarmasötiğin görüntülenmesi istenen organa yerleşmesi için sahip olması gereken kimyasal yapı radyoaktif maddeye bağlı “biobileşen” ile sağlanır. Biobileşen o organın veya dokunun yapısından yararlanılarak belirlenir. Radyoaktif bileşen ise organa yerleşen bileşiğin kamera sistemi tarafından dedekte edilebilmesini sağlayan radyonükliddir.

Dimercaptosüksinik asit (DMSA) gama ışını yayıcı Teknesyum-99m ile işaretlendiğinde böbrek görüntülemesinde kullanılmaktadır. Atom numarası 43 olan teknesyum, periyodik tablonun 7B grubunda yer alır ve -1 ile +7 arasındaki tüm değerlikleri alabilir. Hepsi radyoaktif 30 tane izotopu olan teknesyumun, 6,02 saat yarı ömürlü, 140 keV ışına yapan radyoizotopu Tc^{99m} Nükleer Tıpta en çok kullanılan radyonüklid olma özelliğini yıllardır korumaktadır.

Tc^{99m} , radyoaktif Mo^{99} , un bozunmasından oluşur ve “radyonüklid jeneratör” den sağım yoluyla Mo^{99} , dan ayrılır. Tc^{99m} , in bozunmasından ise Tc^{99} oluşur, buradaki “m” harfi de radyonüklidin “meta stabil” olduğunu göstermektedir. Jeneratörden elde edilen Tc^{99m} , $(^{99m}TcO_4)^-$ - teknesyum perteknetat - yapısındadır ve bu bileşik içinde Tc^{99m} +7 değerliklidir. Bu değerlikte inert yapıda olan teknesyum hiçbir kimyasal bileşik yapamaz. Ancak kalay klorür gibi bir madde ile indirgenmesi durumunda kimyasal bileşik oluşturabilir. İşaretlenecek DMSA, kit adı verilen liyofilize toz

formundadır ve içerdiği indirgeyici kimyasallar Tc^{99m} in değerliğinin +3 olmasını sağlarlar. Eğer bazık ortamda işaretleme yapılabilirse Tc^{99m} in değerliği +5 olur ve tümörlerin görüntülenmesinde kullanılabilen Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiği oluşur.

Tc^{99m} (V) DMSA ilk defa 1984 yılında kimyasallarından başlayarak Ohta tarafından sentezlenmiştir. 1985 yılında Westera, Ohta' nın metodunu hazır DMSA kiti kullanarak uygulanmıştır [Leah ve Williams, 1999]. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiğinin hazırlama şartları ve yapılan kalite kontrol çalışmalarının geçerliliği ve tekrarlanabilirliği konusunda çalışmalar hala devam etmektedir. Fakat gerek hazırlama gerekse kalite kontrolü açısından üzerinde anlaşmaya varılmış bir yöntem mevcut değildir.

Bu çalışmada Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiği için nükleer tıp merkezlerinde uygulanabilirliği yüksek bir kalite kontrol yönteminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için DMSA kiti 7,0 ile 9,0 arasında değişen pH değerlerinde işaretlenmiştir. Hazırlanan radyofarmasötiklerin kalite kontrolü kağıt/ince tabaka kromatografisi ve elektroforez yöntemi ile yapılmıştır. Radyofarmasötik içinde analiz edilmek istenilen bileşiklerin oranı, radyokromatogram tarayıcı kullanılarak elde edilen kromatogramlar üzerinden belirlenmeye çalışılmıştır. Ek olarak kalite kontrol yönteminin analiz edilecek bileşikleri ayırmadaki başarısı ve çalışma sonuçlarının literatürle uyumu incelenmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

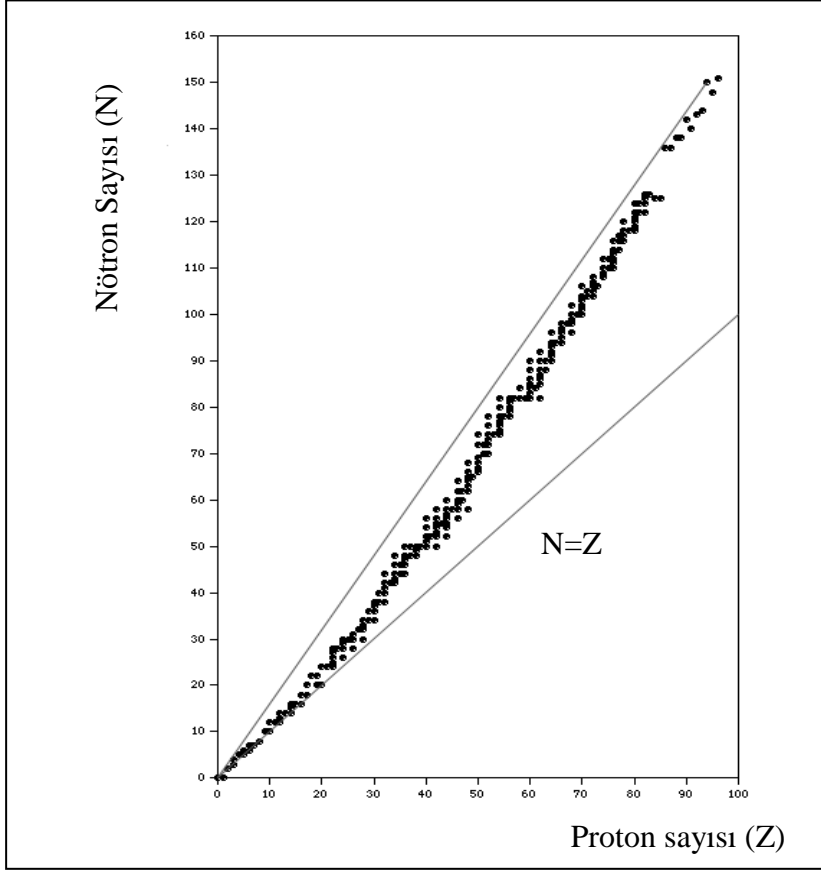
2.1. Temel Radyasyon Bilgileri

2.1.1. Radyasyon ve radyoaktivite

Atom, bir elementin özelliklerini taşıyan en küçük parçasıdır ve ağır, pozitif yüklü bir çekirdekle çevresinde dönen elektronlardan oluşur. Çekirdek ise yüksüz nötronlardan ve pozitif yüklü protonlardan oluşur. Protonun elektrik yükü elektrona eşit ve ters işaretlidir.

Proton sayıları aynı ancak elektron sayıları farklı olan atomlara “izotop” denir. Bir atomun bütün izotopları aynı kimyasal özelliği gösterir ancak fiziksel özellikleri birbirinden farklıdır. Bir atomun kararsız çekirdekten oluşan izotoplarına ise “radyoizotop” denir. Doğada mevcut elementlerin atomlarının bir kısmı kararlı iken bir kısmı kararsız çekirdeklere sahiptir. Kararlı bir çekirdekte çoğu zaman nötron sayısı (N), proton sayısından (Z) biraz daha fazladır ve genellikle N/Z oranı 1,50 civarındadır (Şekil 2.1). Aynı zamanda kararlı bir çekirdekte, protonlar ve nötronlar birbirlerine nükleer kuvvetlerle bağlı oldukları için hiçbir parçacık çekirdek dışına çıkamaz ve çekirdek dengede kalır.

Kararsız çekirdekler ise fazla enerjiye sahip oldukları için dengede değildirler ve çekirdek içinde yer alan parçacıklar uzun süre bir arada kalamazlar. Dolayısıyla belirli bir süre sonunda bu fazla enerjinin boşalması için kararsız atom çekirdeklerinden dışarıya parçacık ya da elektromanyetik dalga yayınlanır ve bu olaya “radyoaktivite veya radyoaktif bozunma” denir. Radyoaktivite kontrol edilemeyen bir olaydır ve herhangi bir şekilde müdahale edilip yavaşlatılamaz veya durdurulamaz. Radyoaktivite birimi olarak Becquerel veya Curie kullanılmaktadır. Bir dakikada bir radyoaktif bozunma veren aktivite miktarı “1 Becquerel” olarak tanımlanır. Bir Curie ise $3,7 \times 10^{10}$ Becquerel’ e eşittir.



Şekil 2.1. Doğada bulunan atomların N/Z dağılımı [Vértes, 2003]

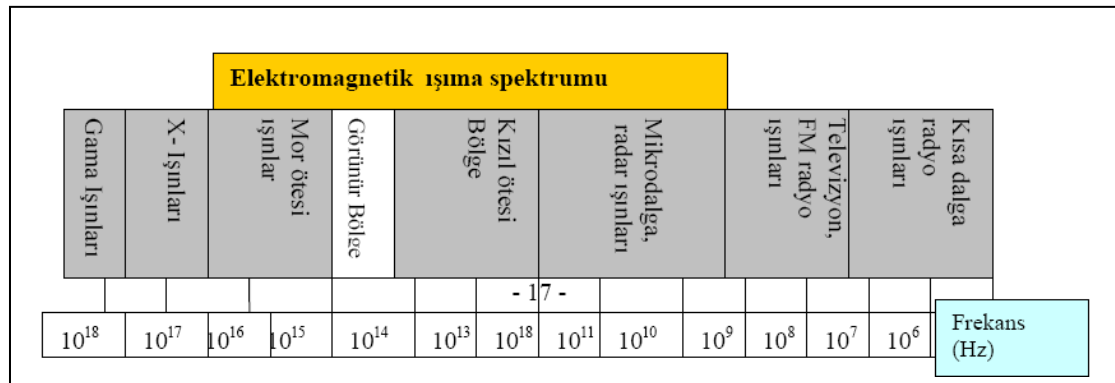
Doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklara ya da elektromanyetik dalgalara ise “radyasyon” denir. Günlük yaşantımızda karşılaştığımız radyasyonların büyük bir kısmı doğal radyasyondur. Örneğin güneş başlı başına bir doğal radyasyon kaynağıdır. Ayrıca havada, suda ve toprakta doğal olarak bir miktar uranyum, toryum ve potasyum-40 gibi radyoaktif maddeler bulunmaktadır.

İlk yapay radyasyon 1895 yılında Alman Fizikçi Wilhelm C. Roentgen tarafından keşfedilen “X-ışınları”dır. Roentgen uranyum tuzlarının yanına koyduğu fotoğraf filmlerinin karardığını görmüştür. Bu olaya sebep olan fakat ne olduğunu tanımlayamadığı bu ışınları X-ışını adını vermiştir. 1896 yılında Fransız bilim adamı Henry Becquerel ise X-ışınlarının manyetik alanda yön değiştirdiklerini fark etmiştir ve alfa ışınlarının pozitif yüklü, beta ışınlarının ise negatif yüklü olduğu böylece belirlenmiştir. İki yıl sonra Pierre ve Marie Curie uranyumdan, kendine nazaran çok daha radyoaktif olan iki elementi ayırmayı başarmışlar ve bunlara polonyum ve

radyum adını vermişlerdir. En önemli yapay radyasyon kaynakları nükleer reaktörlerin icadından sonra oluşturulmuştur ve böylece birçok doğal elementin radyoaktif izotopu yapılmıştır. Bu radyoaktif izotoplar tıpta, tarımda, sanayide ve araştırmalarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

2.1.2. Radyasyon çeşitleri

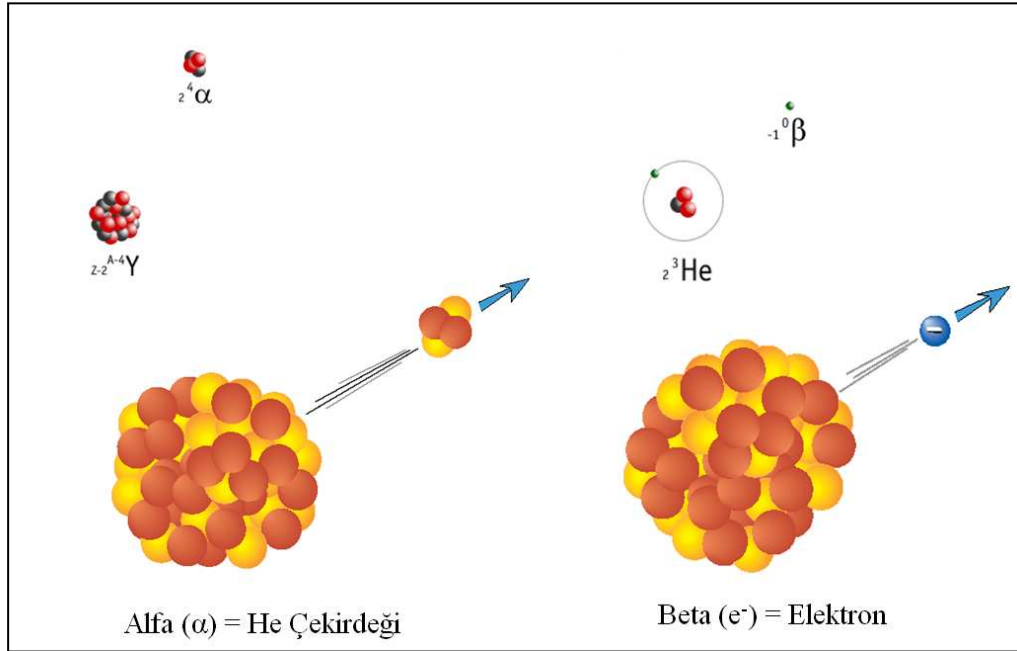
Radyasyon iyonlayıcı ve iyonlayıcı olmayan olmak üzere iki kısma ayrılır. İyonizasyon atom ya da molekülün yapısının bozularak negatif ve pozitif yüklü iyon çifti oluşturmasıdır. İyonlayıcı radyasyonun madde ile etkileşmesi sonucunda maddenin ya da dokunun yapısını oluşturan moleküllerde iyonizasyon meydana gelir. İyonlayıcı olmayan radyasyon çeşitleri, radyo dalgaları, kızılötesi, görünür ışık ve morötesidir. İyonlayıcı radyasyon çeşitleri ise alfa parçacığı (α), beta parçacıkları (β), protonlar, nötronlar, gama ve X-ışınlarıdır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Elektromanyetik ışınma spektrumu

Nötron fazlalığı olan ağır ve kararsız bir atom alfa parçacığı yayınlarken kararlı hale geçebilir (Şekil 2.3). Alfa parçacığının 2 proton ve 2 nötronu vardır, enerjisi 4 MeV ile 8 MeV arasındadır. Kütlesi büyük olduğu için yavaş hareket eder ve madde içerisinde -çevre atomlarla etkileşerek enerjilerini kaybedene kadar- aldıkları yol azdır yani az gericidirler (penetrasyon mesafesi düşüktür), fakat iyonlaştırıcılıkları fazladır. Enerjisine bağlı olarak havanın birkaç santimetresi veya cildin ölü tabakası tarafından durdurulabilirler.

Beta parçacığı ise pozitif veya negatif yüklü elektronlardır (Şekil 2.3). Çekirdeğinde proton fazlalığı olan atomlar pozitif beta taneciği (pozitron), nötron fazlalığı olan atomlar ise negatif beta taneciği yayınlamaya kararlı hale geçerler. Beta taneciklerinin enerjileri 0,5 MeV ile 5 MeV arasındadır. Işık hızına yakın bir hızla hareket eden beta taneciklerinin iyonlaştırıcı özellikleri azdır. Gericilikleri alfa ile gama ışınları arasındadır. İnsan vücudunda 1-2 cm kadar yol alırlar ve birkaç mm kalınlığında alüminyum levha ile durdurulabilirler.



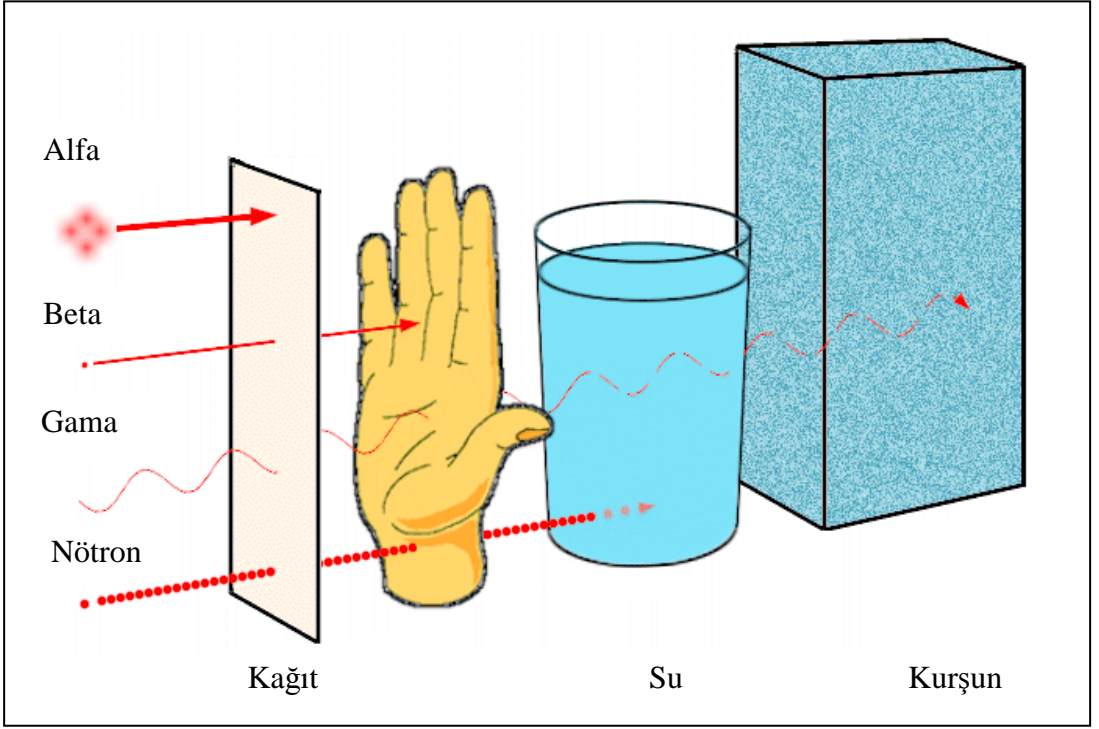
Şekil 2.3. Alfa ve beta ışınımı

Nötronlar, kütlesi yaklaşık protona eşit, elektrik yükleri olmayan parçacıklardır. Normal radyoaktif bozunma olayı sonucu meydana gelmezler. Atom çekirdeğinden nötron çıkışı yani fisyon olayı sonucu oluşurlar. Fisyon olayı, ağır bir çekirdeğin nötron bombardımanı sonucu ikiye bölünmesi ve bu arada birden fazla sayıda nötronun ve büyük bir enerjinin açığa çıkması olayıdır. Nötronlar doğrudan bir iyonlaşmaya sebep olmazlar ancak atomlarla etkileşmeleri, iyonlaşmaya neden olan alfa, beta, gama veya X-ışınlarının ortaya çıkmasına neden olabilir. X ve gama ışınları gibi gericilik özelliği fazla olan radyasyon çeşitlerinden korunmak için kurşun

veya kalın betondan yapılmış engeller kullanılmasına “zırhlama” denir. Nötron çıkışına neden olan radyasyon kaynaklarının zırhlanmasında su ve beton kullanılır.

X-ışınları birkaç şekilde meydana gelebilir. Bunlardan biri atoma dışarıdan gelen veya gönderilen yüksek enerjili elektronların o atomun ilk halkalarından elektron koparması şeklinde gerçekleşir. Atomdan kopan bu elektronun yerine daha yüksek seviyelerden (üst halkalardan) elektronlar geçerek kopan elektronun yerindeki boşluğu doldururlar. Bu sırada ortaya çıkan enerji fazlalığı X-ışını şeklinde dışarı salınır. Bunların dışında X ışını yapay olarak, röntgen tüplerinden de elde edilebilir Röntgen tüpü içerisinde yüksek voltaj altında hızlandırılan elektronların hedefle çarpışması sağlanır ve böylece X-ışınları üretilmiş olur. İnsan vücudunu delip geçebilme yeteneğine sahip olmalarından dolayı tıpta teşhis amacıyla yaygın olarak kullanılırlar.

Gama ışını elektromanyetik bir dalgadır. Bazı radyoaktif atomların parçalanması sonucu yayınlanırlar. Madde içine nüfuz etme kabiliyetleri fazla, iyonlaşmaya sebep olma etkileri ise azdır. X-ışınları gibi büyük bir nüfuz etme gücüne sahip olduklarından kanser tedavisinde tümör hücrelerini öldürmek için de kullanılırlar. Gama ışınlarının zırlamasında kalın beton veya kurşun bloklar kullanılır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Alfa, beta, gama ve nötron ışımalarının giricilikleri

Bir radyoaktif maddenin aktivitesinin yarıya düşmesi için geçen süreye “yarı ömür” denir.

2.2. Nükleer Tıp

Nükleer Tıp, radyoaktif bir molekül ile işaretli kimyasal maddelerin hastalıklarının tanı ve tedavisi için kullanıldığı bir tıp dalıdır. Yüzyılı aşkın bir süredir insanlığın yararı için kullanılmakta olan radyoaktivite, hastalıkların tanı ve tedavisinde her geçen gün artan bir oranda uygulanmakta, başka hiçbir yöntemle sağlanamayacak bilgilerin elde edilmesinin yanı sıra birçok hastalıkta, hasta için son derece kolay ve rahat tedavi olanağı da sunmaktadır.

İnsan vücudu içindeki olayların, insana herhangi bir zarar ve/veya rahatsızlık vermeden araştırılabilmesi için vücut içinden dışarı sinyal gönderen bir aracıya gereksinim vardır. Vücut içine verilen radyoaktif elementlerin gama veya pozitron ışınları, bunların görüntülenmesine ve sayısal olarak kayıt edilebilmesine olanak sağlar.

Nükleer Tıp uygulamalarının avantajları;

- (i) “Non-invazif” dir, yani hastaya zarar vermez, alerjisi ve yan etkisi minimal seviyededir.
- (ii) Duyarlılığı yüksek yöntemlerdir.
- (iii) Başka yöntemlerle elde edilmesi mümkün olmayan fizyolojik, metabolik ve moleküler düzeyde bilgi sağlarlar.
- (iv) Bilgiler sayısaldır, dolayısıyla birbiri ile kıyaslanabilir.

Nükleer tıbbın dezavantajı ise içerdiği radyoaktif maddelerden dolayı hastaların belirli bir miktar radyasyon dozuna maruz kalmalarıdır. Bundan dolayı bir nükleer tıp uygulaması yararı, zararından fazla ise tercih edilir. Özellikle çocuklarda ve hamilelerde bu prensibe çok daha fazla dikkat edilir.

2.2.1. Klinik nükleer tıp uygulamaları

Radyonüklid tedavi

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 etkidir. Bu amaçla yetişkinlerde gerek onkolojik amaçlı gerekse onkoloji uygulamaları dışında, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış birçok radyonüklid tedavi amacıyla uygulanmaktadır. 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. 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.

Görüntüsüz tanı uygulamaları

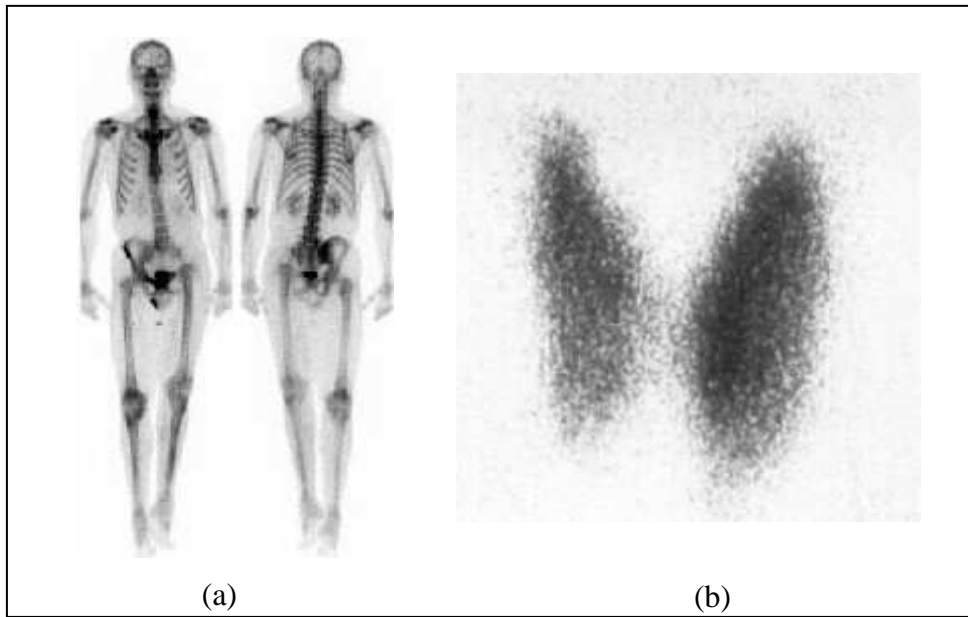
Vücut içerisindeki belirli bir hedefe yöneltilmiş radyoaktif maddeler kullanarak, bu maddelerin vücut dışından sayılması ile uygulanır. Örneğin, vücuda verilen radyoaktif iyot tiroid bezinde toplanır. Belli süreçlerde tiroid bezi bölgesinden yapılan ölçümlerle bezin, iyot metabolizması hakkında sayısal bilgiler elde etmek mümkündür. Öte yandan meme kanseri, paratiroid, kolon kanseri gibi ameliyatlarda sırasında göz ile bulunması çok zor olan birçok kanserli dokunun radyoaktif madde ve bunu ölçebilen cihazlar yardımıyla saptanması ve cerraha yol gösterilmesi uygulamaları da son yıllarda oldukça yaygın hale gelmiştir.

Görüntülü tanı uygulamaları

Vücut içerisindeki belirli bir hedefe yöneltilmiş radyoaktif maddeler kullanarak, bu maddelerin vücut dışından görüntülenmesi işlemidir. Kullanılan radyoaktif madde ve görüntüleme aygıtının özelliklerine göre üçe ayrılmaktadır.

Planar Görüntü

Çok uygulanan tiroid sintigrafisi, böbrek sintigrafisi, tüm vücut kemik sintigrafisi gibi tetkikler bu tür görüntülemeye örnektir. Planar görüntülemede gama ışını yayan radyoaktif maddelerle gama kamera adı verilen cihazlar kullanılarak iki boyutlu görüntü alınması söz konusudur ve rutin çalışmaların çoğunluğu bu niteliktedir (Resim 2.1).

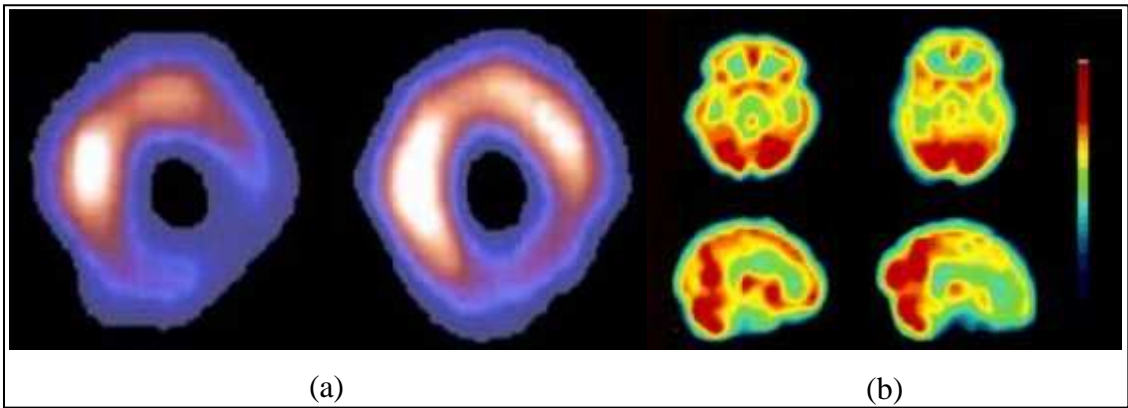


Resim 2.1. Planar görüntü örnekleri

a) Tüm vücut sintigrafisi, b) Tiroid sintigrafisi

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ile görüntüleme

Vücut içerisindeki radyoaktif madde dağılımının kesitler alınarak görüntülenmesidir. Günümüzde çok sık olarak uygulanan myokard perfüzyon sintigrafisi (kalp sintigrafisi), beyin perfüzyon sintigrafisi bu tip çalışmalardır (Resim 2.2).

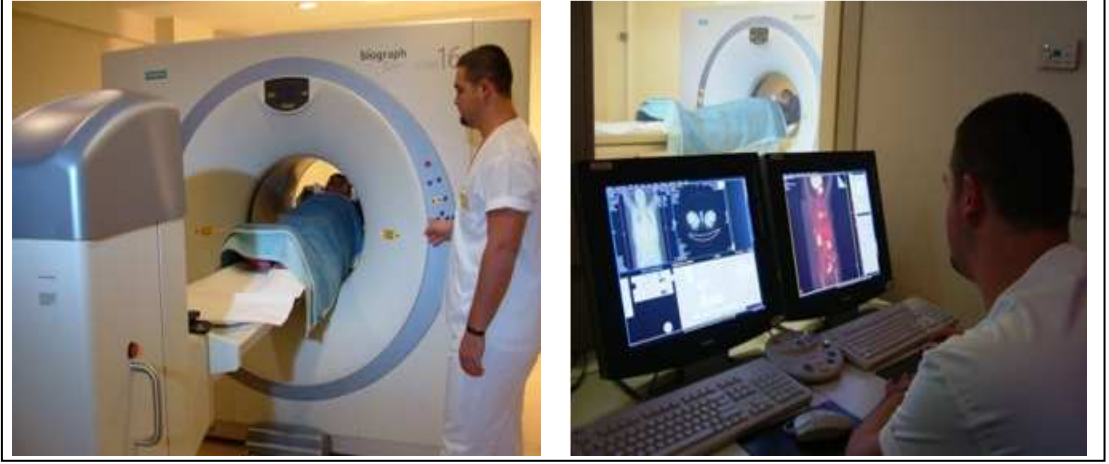


Resim 2.2. SPECT ile görüntüleme örnekleri

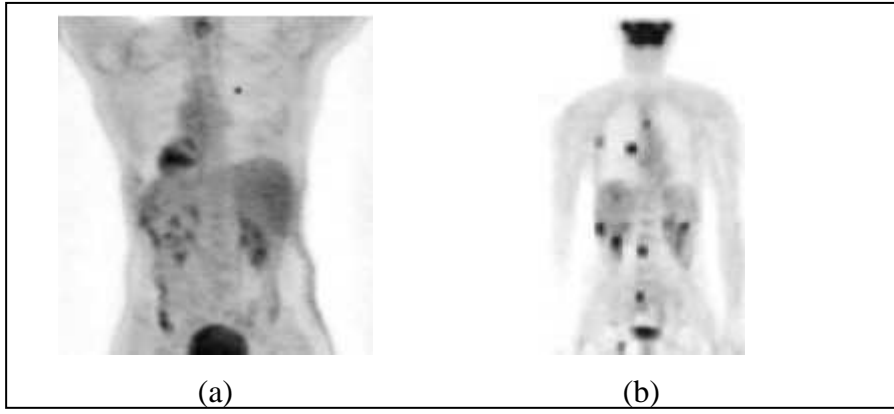
a) Myokard perfüzyon sintigrafisi, b) beyin perfüzyon sintigrafisi

PET (Positron Emission Tomography) ile görüntüleme

Pozitron ışıması yapan radyoaktif moleküller ve özel görüntüleme aygıtları ile yapılan tomografik görüntüleme yöntemine verilen isimdir. Günümüzde radyoaktif şekerin (FDG) vücuda verilmesinden sonra, dağılımının görüntülenmesi en sık yapılan uygulamadır. Resim 2.3.' te PET-CT cihazı, Resim 2.4.' te ise bu cihazla elde edilen görüntüleme örnekleri verilmiştir.



Resim 2.3. PET-CT cihazı



Resim 2.4. F-18 FDG ile PET görüntüleme örnekleri
a) Akciğer kanseri, b) Malign melanoma

2.3. Radyofarmasötikler

Radyofarmasötikler, nükleer tıpta teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif bileşiklerdir. Radyofarmasötikerin %95'i teşhis amaçlı kullanılırken %5' i tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Radyofarmasötik hastaya verildikten belli bir süre sonra görüntülenmesi istenen organa yerleşir ve yaydığı ışın sayesinde gama yayıcılar gama kamera ile, pozitron yayıcılar ise pozitron emisyon tomografisi (PET) cihazıyla 'sintigrafi' adı verilen görüntüler elde edilmesini sağlarlar. Bu görüntüler nükleer tıp doktorları tarafından değerlendirilerek hastalığın teşhisi, gidişatı veya uygulanan tedavinin etkinliği konusunda bilgi edinilir.

Radyofarmasötikler üç çeşittir. Bunlar;

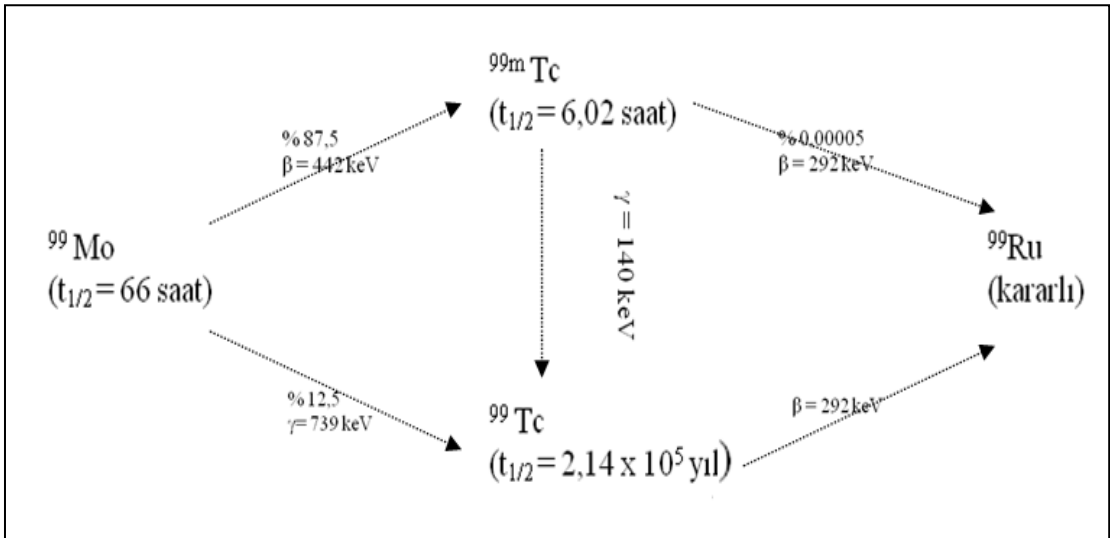
- Element yapısında olanlar: Xe^{133} , Kr^{85} vb.
- İyon yapısında olanlar: I^{131} , Tc^{99m} vb.
- İşaretli bileşikler (Radyonüklid + farmasotik) : Tc^{99m} MDP, Tc^{99m} MIBI, Tc^{99m} DTPA vb.

İyi bir radyofarmasötiğin taşınması gereken özellikler;

- Kolay hazırlanabilir olmalıdır.
- Nükleer tıp bölümlerinde temini kolay olmalıdır.
- Etkin kısa ömre sahip olmalıdır (yarı ömür, teşhis için yeterli uzunlukta iken hastanın maruz kaldığı radyasyon açısından olabilecek en düşük seviyede olmalıdır).
- Görüntüleme cihazlarındaki kullanılabilirliği açısından gama veya pozitron ışını yayınlayıcısı olmalı ve enerjisi 100-150 keV arasında olmalıdır.
- Hedef organ veya bölgede tutulumu çevre dokuya kıyasla yüksek olmalıdır.
- Metabolik uygunluğu iyi olmalıdır.

Hastaya uygulanan radyofarmasötiğin görüntülenmesi istenen organa gitmesi için belli bir kimyasal yapıya sahip olması gerekir. Genel olarak bir radyofarmasötik, kendisini görüntülenmek istenen dokuya yönlendirecek “Bioaktif Bileşen” ve gittiği yerde radyasyon yayarak o organın görüntüleme sistemi tarafından görülmesini sağlayacak “Radyoaktif Bileşen” den oluşur. Bioaktif bileşenin kimyasal yapısı görüntülenmek istenen dokunun herhangi bir özelliğinden yararlanılarak belirlenir.

Kısa yarı ömrü ve hasta vücudunda kaldığı süre Tc^{99m} , un en önemli avantajlarıdır. Tc^{99m} bu uygun özelliklerinden dolayı ($t_{1/2} = 6h$, $\gamma = 140 keV$) nükleer tıpta en yaygın olarak kullanılan radyoizotoptur. Tc^{99m} , Mo^{99} , un bozunmasından meydana gelir. Mo^{99} , un yarı ömrü 66 saattir ve β (442 keV) ışınması yaparak %87,5 verimle 6 saat yarı ömürlü Tc^{99m} ve %12,5 verimle kararlı Tc^{99} , a dönüşür (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Mo^{99} , un Tc^{99} , a bozunması

Tc^{99m} , nükleer tıp bölümlerinde, pratik bir radyonüklid elde etme sistemi olan radyonüklid jeneratörlerden kolayca elde edilip istenen radyofarmasötik forma sokulabilir. Radyonüklid jeneratörler uzun yarı ömürlü radyonüklid ile bu radyonüklidin bozunumundan meydana gelen kısa yarı ömürlü radyonüklidin birbirinden ayrılabilmesini sağlayan sistemlerdir. Çizelge 2.1' de nükleer tıp bölümlerinde kullanılan bazı jeneratör sistemleri verilmiştir.

Çizelge 2.1. Nükleer tıpta sıklıkla kullanılan jeneratörler

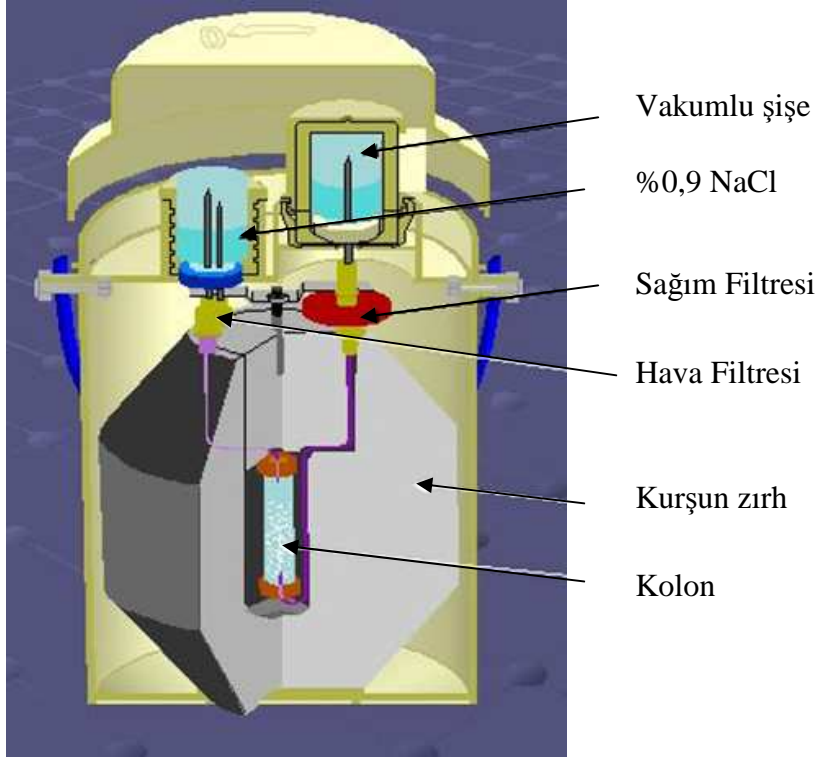
Jeneratör Sistemi	Yarı Ömür
Mo^{99}/Tc^{99m}	66 saat / 6 saat
W^{188}/Re^{188}	65 gün / 17 saat
Rb^{81}/Kr^{81m}	4,7 saat / 13 saniye
Sr^{90} / Y^{90}	28 yıl / 2,7 gün
Ge^{68}/Ga^{68}	275 gün / 68,3 dakika

İdeal bir jeneratör sisteminin taşınması gereken özellikler;

- Ana radyonüklidin yarı ömrü uzun olmalıdır.
- Ana radyonüklid, zırlama problemi yaratabilecek yüksek enerjili gama ışını yaymamalıdır.
- Ana radyonüklid ile ürün radyonüklid birbirinden kolayca ayrılmalıdır.
- Yüksek saflıkta ve verimde ürün elde edilebilmelidir.
- Ürün kullanıma uygun kimyasal yapıda olmalıdır.
- Ürün steril (mikroorganizma sayısı 10^6 dan az olan) ve apirojen (mikroorganizmalara ait protein yapısındaki parçacıklar içermeyen) olmalıdır.

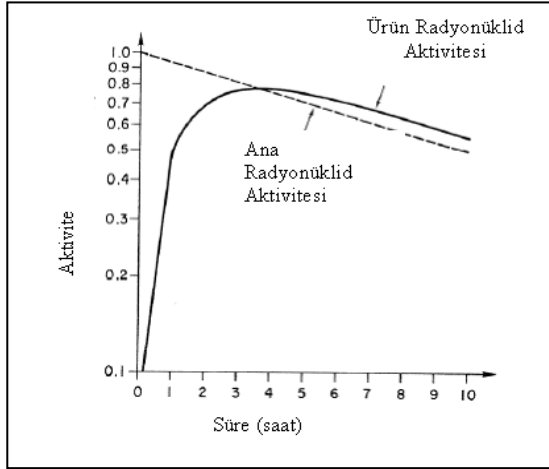
İlk jeneratör sistemi olan “Brookhaven” jeneratörü 1958 yılında Tucker ve 1960 yılında Richards tarafından geliştirilen sisteme göre üretilmiştir [Vértes, 200]. Bu tarihten sonra Tc^{99m} in tıp alanında teşhise yönelik olarak kullanılması hızla artmıştır. “Brookhaven” jeneratör sistemi bugün kullanılan sisteme (Şekil 2.6) oldukça benzemektedir. Sabit faz olan aktive edilmiş hafif asidik yapıdaki alüminyumoksit kolona molibdat formundaki Mo^{99} emdirilmektedir. Asidik ortamda molibdat anyonları polimerleşerek kararlı bir form olan heteropolimer $Al[Mo_6O_{24}]^{-9}$ haline dönüşür ve kolon tarafından güçlü bir şekilde absorbe edilir. Tc^{99m} , $(Tc^{99m}O_4)^-$ yapısındadır ve alüminyum oksit kolona kuvvetli bağlanmadığı için “sağım=elüsyon” denilen bir işlem ile Mo^{99} dan ayrılabilir.

Sağım, basit bir kolon kromatografisi sistemi olarak açıklanabilir. Kolon kromatografisi, bileşenlerin sabit katı faz üzerinde farklı kuvvetlerde adsorblanmaları esasına dayanır. Burada hareketli faz, adsorban üzerinde sıvı olarak hareket eder. Bileşenler birbirlerinden katı yüzeye olan farklı derecede ilgileri nedeniyle ayrılırlar. Adsorpsiyon denge sabiti büyük olan bileşen yüzeyde kalırken, küçük olan daha kısa süre yüzeyde kalmakta ve hareketli faz ile taşınarak dışarı çıkmaktadır. Sağım işlemi yapılırken sırasıyla kolona bağlı hattın çift iğneli ucuna steril % 0,9 NaCl içeren şişe, diğer ucuna ise kurşun zırh içinde duran steril vakumlu şişe takılır. Vakumlu şişe tarafından çekilen % 0,9 NaCl kolondan geçerken Tc^{99m} i de beraberinde taşır. Sağım yapılmadığı zamanlarda, sistemin kurumasını ve sterilliğinin bozulmasını engellemek amacıyla -hava ile temasının kesilmesi için- iğneler üzerinde boş şişe bulundurulmalıdır.

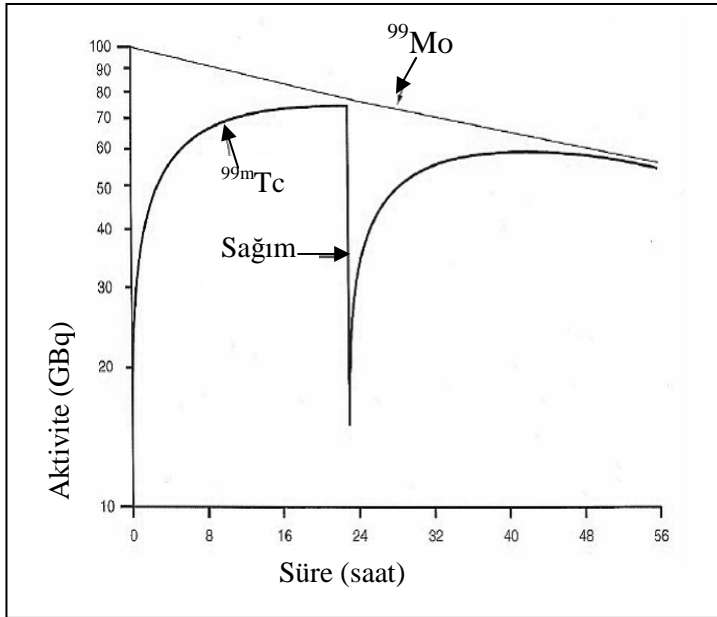


Şekil 2.6. Mo⁹⁹/Tc^{99m} jeneratörü [Vértes, 2003]

Sağım işlemi sonrasında Mo⁹⁹ ve Tc^{99m} aktivitesi Şekil 2.7' de başlangıç noktası ile gösterilen değere düşmektedir. Zamanla Mo⁹⁹ (ana radyonüklid) aktivitesi azalmakta ve bozunması sonucu oluşan Tc⁹⁹ (ürün radyonüklid) aktivitesi ise artmaktadır. Şekil 2.8' de ise ikinci bir sağımdan sonra ana radyonüklid ve ürün radyonüklid aktivitelerinin değişimi verilmiştir.



Şekil 2.7. $\text{Mo}^{99} / \text{Tc}^{99}$ jeneratör sisteminde ana radyonüklid ve ürün radyonüklid aktivitelerinin zamanla değişimi [Vértes, 2003]



Şekil 2.8. $\text{Mo}^{99} / \text{Tc}^{99}$ jeneratör sisteminde ana radyonüklid ve ürün radyonüklid aktivitelerinin sağıma bağlı olarak değişimi [Vera, 2004]

Nükleer tıp merkezlerine her hafta bir Tc^{99m} jeneratörü sağıma hazır olarak gelir ve günlük olarak sağılır. Sağım sonucu Tc^{99m} , sodyum teknesyum perteknetat ($Na^{99}TcO_4$) formunda elde edilir. Radyoaktif teknesyum izotopu nükleer tıp bölümlerinde hastaya doğrudan verilebileceği gibi 'kit' adı verilen liyofilize toz formunda bioaktif bileşen ile birleştirilerek de kullanılabilir. Çeşitli organ ve dokuların görüntülenmesi için kullanılan radyofarmasötikler günlük olarak sağılan jeneratörden elde edilen teknesyum kullanılarak hazırlanmış olur.

Kit, Tc^{99m} ilavesi ile diğer Tc^{99m} bileşiklerini oluşturan steril, ajirojen, liyofilize toz halindeki biyoaktif maddelerdir. Nükleer tıpta kitler, aseptik şartlar altında yapılması gereken uzun ve karmaşık kimyasal işlemleri ortadan kaldırarak farklı yapıdaki radyofarmasötiklerin elde edilmesini sağladıkları için tercih edilmektedirler. Radyofarmasötik üretim merkezlerinde, DMSA çözeltisinin vakum altında sıvı kısmı uçurularak lyofilize toz formundaki kit içeriği elde edilmiş olur. Toz formundaki bioaktif maddenin en fazla beş hasta için kullanılabilir miktarı, azot atmosferi altında ve aseptik olarak şişelere aktarılır. Bu şekilde üretilen uzun raf ömürlü kitler kullanıma hazır olarak nükleer tıp merkezlerine ulaştırılır.

Jeneratör sağımından elde edilen Tc^{99m} +7 değerliklidir ve bu haliyle hiçbir reaksiyona girmez. Bunun için kiti oluşturan kimyasallar içerisinde bulunan zayıf bir indirgeyici ile indirgenmelidir. Kitlerde bu amaçla en çok kullanılan kimyasal $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ yapısındaki kalay klorürüdür. Kalay tuzları orta şiddette oksitlenme, suda çözünebilme, kararlılık, düşük toksisite ve oda sıcaklığında etkin madde olma özelliklerinden dolayı kitlerde indirgeyici madde olarak tercih edilirler. Tc^{99} u +1, +3, +4, +5 gibi değerliklere indirgerken kendisi de +4 değerliğe yükseltgenir.

Biyoaktif bileşen ve kalay klorürün yanı sıra kitler antioksidan (askorbik asit, gensitik asit vb.), dolgu maddesi ($NaCl$ vb.) ve kalay tutucu ara bileşenler de içerirler.

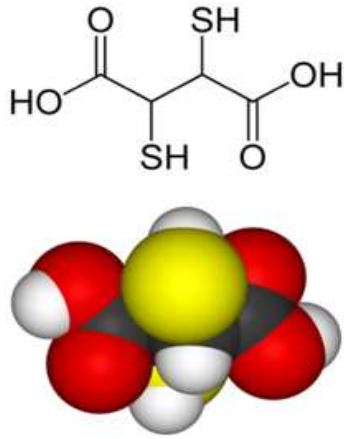
Nükleer tıp bölümlerinde görüntülenmek istenilen doku veya organ için uygun kit seçilerek kullanımdan hemen önce günlük sağılmış Tc^{99m} ile işaretlenir. Çizelge 3.2’ de Tc^{99m} ile işaretlenen kitler ve bu kitler kullanılarak hazırlanmış radyofarmasötiklerin görüntülenmesinde kullanılan doku ve organlar verilmiştir.

Çizelge 2.2. Tc^{99m} ile işaretli kitler ve bu kitler kullanılarak görüntülenen doku veya organlar [Vera, 2004]

Tc^{99m} Radyofarmasötiği	Görüntülenen Doku veya Organ
Tc^{99m} Perteknetat	Tiroid
Tc^{99m} HMPAO	Beyin
Tc^{99m} DTPA	Beyin ve böbrek
Tc^{99m} Kolloid	Karaciğer
Tc^{99m} IDA	Karaciğer ve safra yolları
Tc^{99m} MAA	Akciğer
Tc^{99m} DMSA	Böbrek
Tc^{99m} MDP	Kemik
Tc^{99m} MIBI	Kalp
Tc^{99m} Tetrafosmin	Kalp

2.4 DMSA (Dimercaptosuccinic Asit)

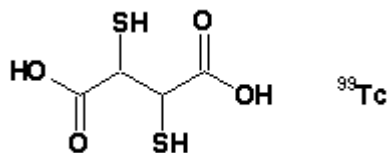
Kimyasal formülü $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{SH})\text{CH}(\text{SH})\text{CO}_2\text{H}$ olan Dimercaptosuccinic asitin sistematik (IUPAC) adı 2,3-bis-sulfanylbutanedioic asittir. Renksiz bir katı olan DMSA iki karboksil grubu içermektedir.



DMSA molekülünün yapısı

DMSA, $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ile işaretlendiğinde teknesyumun (+3) değerlikli olduğu $\text{Tc}^{99\text{m}}$ (III) DMSA formu oluşur ve oluşan bu radyorafmasötik böbrek görüntülenmesinde kullanılır. $\text{Tc}^{99\text{m}}$ (III) DMSA ilk defa 1974 yılında T.H. Lin tarafından böbrek görüntüleme için kullanılmıştır [Ohta H. ve ark., 1984].

DMSA kiti bazik pH da işaretlendiğinde ise teknesyumun (+5) değerlikli olduğu $\text{Tc}^{99\text{m}}$ (V) DMSA radyofarmasotiğini oluşturmaktadır ve bu radyorafmasötik son yıllarda nükleer onkolojide kanserli dokuların tespitinde kullanılmaktadır.



$\text{Tc}^{99\text{m}}$ (V) DMSA radyofarmasotiğinin yapısı

Tc^{99m} (V) DMSA sentezi ilk defa 1984 yılında H. Ohta tarafından yapılmıştır ve medüller tiroid kanseri ile yumuşak doku tümörlerinin görüntülenmesinde kullanılmıştır [Ohta ve ark., 1984]. H. Ohta, Tc^{99m} (V) DMSA elde edebilmek için kullandığı yöntemde DMSA ve kalay klorür kimyasallarını bir araya getirip ($^{99m}TcO_4$)⁻ ve $NaHCO_3$ ekleyerek pH 8,5 – 9,0 aralığında ki Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasotiğini elde etmiştir [Ohta ve ark., 1984]. 1985 yılında ise G. Westera hazır haldeki DMSA böbrek kitini kullanarak Tc^{99m} (V) DMSA elde etmiştir [Westera ve ark., 1985].

Bir nükleer tıp merkezinde H. Ohta' nın yöntemi kullanılarak Tc^{99m} (V) DMSA hazırlanabilmesi için bu işlemlerin steril üretim koşulları sağlayan laboratuvarlarda yapılması gerekmektedir. Çünkü hastaya damar yolu ile verilecek bir radyofarmasötik steril ve apirojen olmalıdır. Bundan dolayı nükleer tıp bölümlerinde hazır DMSA böbrek kiti kullanılır. Bu kitler kapalı şişelerde steril liyofilize toz halindedir ve kullanım anında Tc^{99m} ile işaretlenerek hastaya verilir.

2.5. Tc^{99m} (V) DMSA Radyofarmasötüğünün Kalite Kontrolünde Kullanılan Yöntemler ve Cihazlar

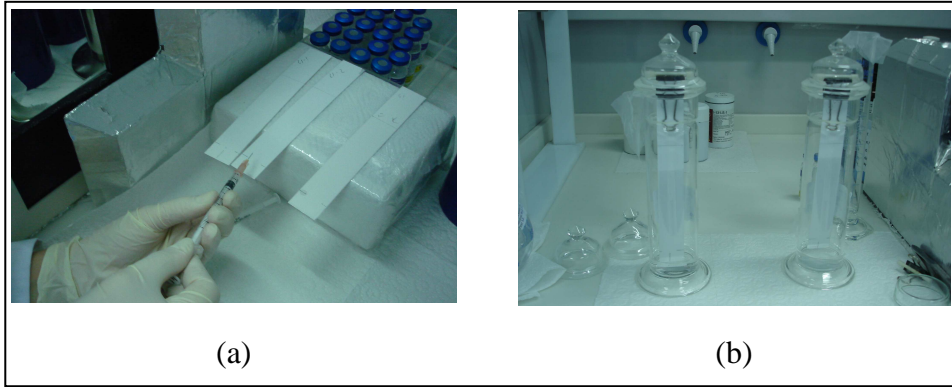
2.5.1. İnce tabaka kromatografisi

Kromatografi yöntemi ilk başlarda renkli maddeleri ayırmak için kullanıldığından ismini renk anlamına gelen yunanca sözcük ‘kroma’dan almaktadır. İşleme verilen isim bir bakıma hatalıdır çünkü renksiz maddelerin ayrıştırılmasında da bu yöntem kullanılmaktadır.

Kromatografi, çeşitli maddelerin, hareketli bir faz yardımıyla, sabit bir faz üzerinde değişik hızlarla hareket etmeleri temeline dayanır.

İnce tabaka kromatografisinde, cam, alüminyum gibi maddelerden yapılmış levhalar üzerine silikajel, alüminyum oksit gibi malzemelerin ince bir katman halinde yayılmasıyla hazırlanmış tabakalar sabit faz olarak kullanılır. Hareketli faz olarak ise tek veya karışım halindeki sıvı kimyasallar kullanılır. Hareketli faz ağzı iyi kapanan kromatografi tankı içine konulur ve tankın içinin çözücü buharı ile iyice doyması sağlanır. Doygunluk yeterli olmazsa kromatografisi yapılan numune içindeki maddelerin ayrılması iyi olmaz.

Kromatografisi yapılacak numunenin yaklaşık 0,005 mL’ lik bir kısmı Şekil 2.9.-a’ da görüldüğü gibi mikropipet veya enjektör yardımıyla tabakanın alt kenarından belli bir uzaklığa damlatılır ve damlanın kuruması beklenir. Daha sonra Şekil 2.9.-b’ de görüldüğü gibi kromatografi kağıtları tank içerisine dikkatlice yerleştirilerek hareketli fazın tabaka üzerinde yükselmesi sağlanır. Analiz edilecek numunelerin iyi bir şekilde birbirlerinden ayrılması için çözücü buharı ile doymuş tank kullanılmasının yanı sıra kromatografi kağıdını tank içine düzgün bir şekilde yerleştirmek de önemlidir. Ayrıca TLC silika jel tabaka kullanılmadan önce 110°C etüvde bir saat aktive edilmelidir. Hareketli faz, kromatografi kağıdı üzerinde, numune içerisindeki maddelerin birbirinden ayrılması için gereken yüksekliğe kadar yürütülmelidir.

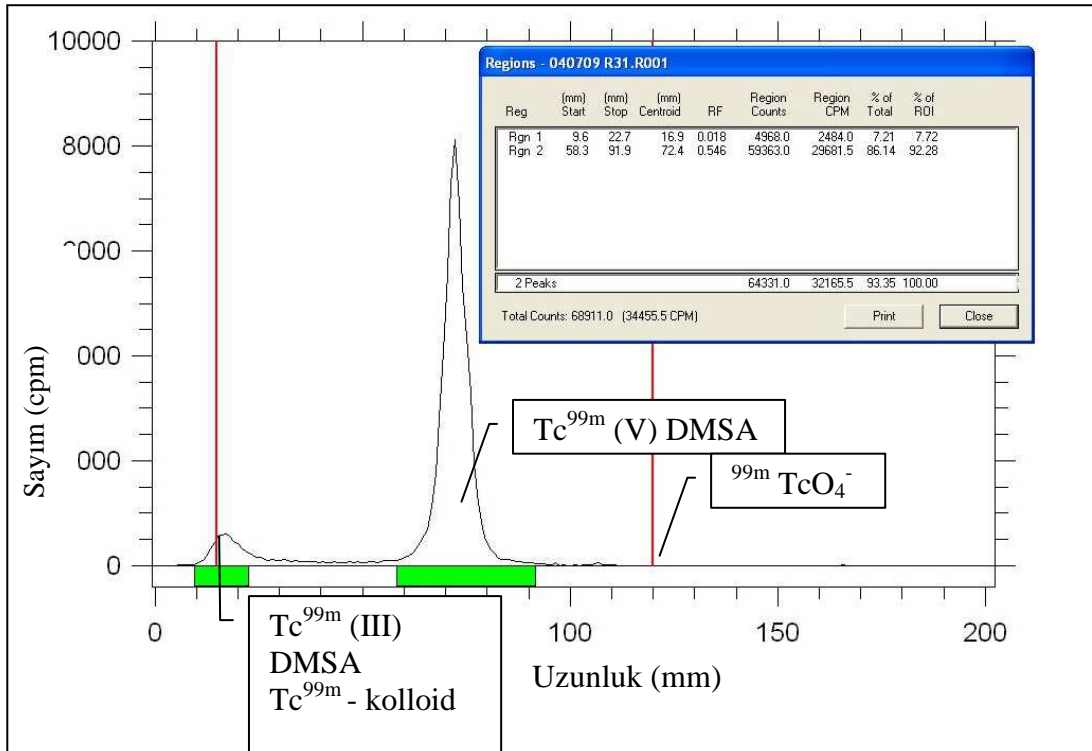


Resim 2.5. İnce tabaka kromatografi tekniği

(a) Numune damlatma, (b) Kromatografi yürütme işlemi

Rf Değeri (Retention Factor); kromatogram üzerindeki her maddenin çözücü ile sürüklenme miktarı, birbirinden farklıdır. Maddenin sürüklendiği noktanın başlangıç noktasına uzaklığının toplam yürütme mesafesine oranına Rf değeri (alıkonma değeri) denir.

Yürütme işlemi sonunda kromatografi kağıdı tank içerisinde çıkarılıp çözücünün buharlaşması beklenir ve radyokromatogram tarayıcı cihazı ile kromatograma ait piklerin Rf değerleri ve yüzde miktarları görüntülenir. Şekil 2.9' da radyokromatogram tarayıcı cihazı ile elde edilen bir radyokromatogram görülmektedir. Tarama işlemine başlamadan önce piklerin Rf değerlerinin cihaz tarafından belirlenebilmesi için numune ile ilgili bilgiler cihaza ait bilgisayar programına kaydedilir. Bu bilgilerden bazıları tarama süresi, damlatma noktasının ve yürütme işleminin sonlandırıldığı noktanın kromatografi kağıdına olan uzaklığıdır. Kromatogramın y-ekseninde cpm cinsinden (count per minute-dakikadaki sayım) sayım değeri, x-ekseninde ise kromatografi kağıdının uzunluğu verilmektedir. Şekil 2.9' da görülen ilk dikey çizgi damlatma noktasını, diğeri ise yürütmenin bittiği noktayı göstermektedir. Yapılan bu çalışmada Tc^{99m} (III) DMSA kromatografi işlemi sonucunda yürütme noktasında kalırken, Tc^{99m} (V) DMSA damlatma noktasından itibaren 60 mm yürümüştür ve Rf' in 0,546 olmuştur. Rapor ekranında (region) ise Rf değerlerinin yanı sıra piklere ait yüzdeler de görülmektedir. Buna göre numune içinde Tc^{99m} (III) DMSA % 7,21 oranında bulunurken, Tc^{99m} (V) DMSA' nın yüzdesi %86,14 dır.



Şekil 2.9. Tc^{99m} (V) DMSA için ince tabaka kromatografisi radyokromatogram tarayıcı sonucu

Radyokromatogram tarayıcının olmadığı durumlarda “kes ve say” yöntemi kullanılır. Analizde kullanılan kuyu tipi sayaç nükleer tıp merkezlerinin pek çoğunda bulunur. Bu yöntemde ise kurutulmuş kromatografi kağıtları 1 cm kalınlıkta enine şeritler halinde kesilir. Her bir parça farklı deney tüplerine konular ve sırayla kuyu tipi sayaçta 1 dakika süreyle cpm (count per minute – dakikadaki sayım) cinsinden sayım alınır. Deney tüplerinin sayım işlemi tamamlandıktan sonra her bir parçaya denk gelen sayım değeri grafiğe geçirilerek radyokromatogram tarayıcıdan elde edilene benzer bir kromatogram oluşturulur.

Kuyu tipi sintilasyon sayacın da bulunmadığı durumlarda kesilen kromatogram şeritler nükleer tıp birimlerinin olmazsa olmaz cihazı olan ve aşağıda tanımlanan doz kalibratörü ile de sayılabilir. Ama doz kalibratörü Curie cinsinden okuma vereceği için sadece kaba bir fikir edinmek mümkündür. Çünkü Curie birimi cpm’ e kıyasla çok büyüktür (1 Ci = 3,7 x 10¹⁰ Bq = 3,7 x 10¹⁰ dps)

Doz Kalibratörü

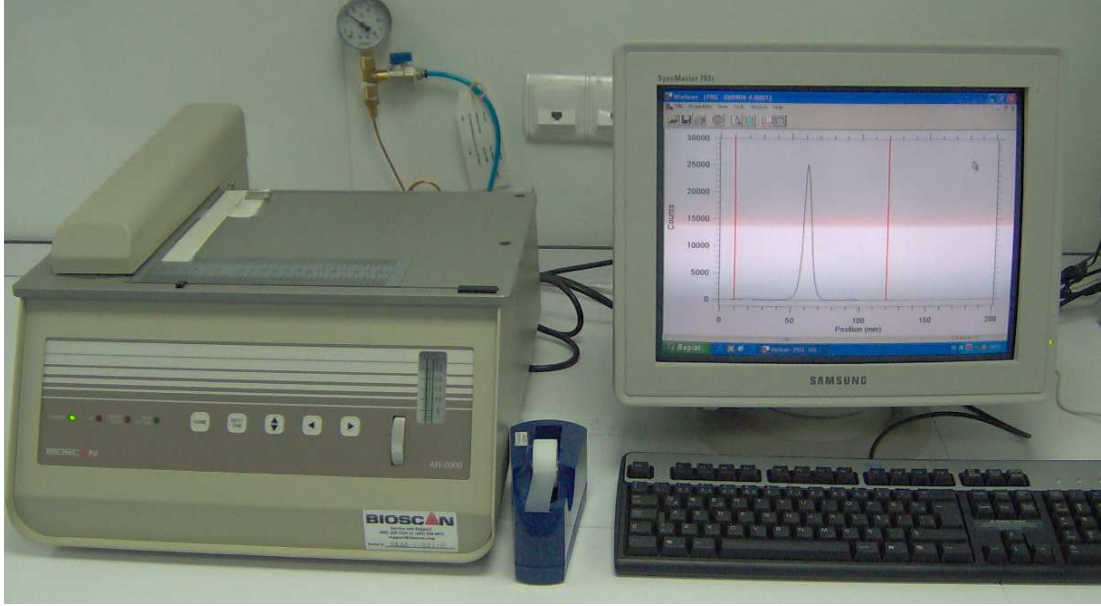
Nükleer tıpta radyonüklidlerin aktivitesini belirlemede sıklıkla kullanılan bir çeşit radyasyon dedektörüdür (Resim 2.5). Temel çalışma prensibi radyasyonun iyonlaştırıcı etkisi ile gaz moleküllerinin iyonize olmalarıdır. Gaz odası içerisinde bulunan anot ve katot uçlara belirli bir voltaj uygulanır ve devreye bağlanan bir ölçüm cihazı ile bu iyonizasyon miktarı ölçülür. Radyasyon miktarı arttıkça atom çekirdeğinden yayınlanan parçacık miktarı artacak ve buna bağlı olarak ölçülen değeri büyüyecektir.



Resim 2.6. Doz kalibratörü

Radyokromatogram Tarayıcı

Radyokromatogram tarayıcı cihazının ise doz kalibratörüne benzer olarak başlık kısmı iyon odası şeklinde tasarlanmıştır. İyon odasının orta kısmında bir anot ve bunu çevreleyen bir katot bulunmaktadır. Oda içerisi % 90 argon ve % 10 metan karışımından oluşan P10 gazı ile doludur. Radyoaktif çekirdekten yayınlanan beta veya gama ışınlarının etkisiyle P10 gazı iyonlaşır ve anot ile katot arasında voltaj farkı oluşturur. Oluşan bu fark sayaca bağlı olan elektronik bir sistemle sayılır ve bilgisayar ortamında kromatogram olarak görüntülenir. Resim 2.6' da radyokromatogram tarayıcı cihazı görülmektedir.



Resim 2.7. Radyokromatogram tarayıcı

2.5.2. Elektroforez

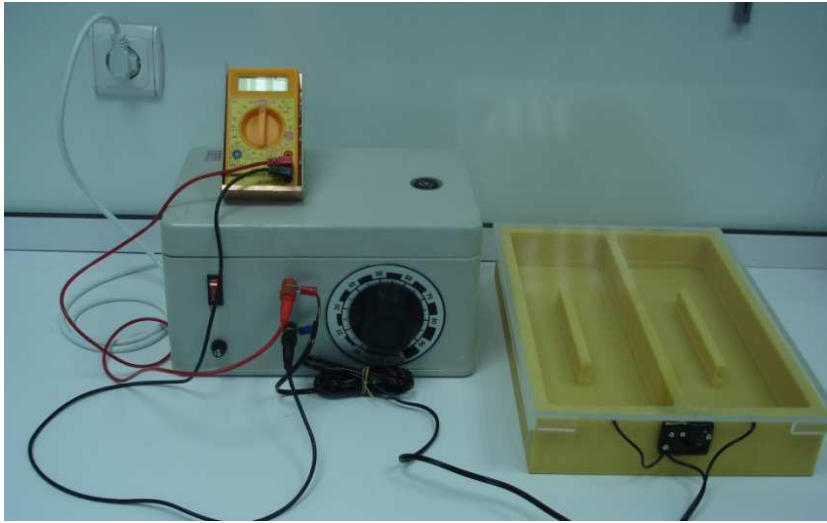
Elektroforez sulu bir çözelti içinde çözülmüş veya süspansiyon halindeki küçük elektrik yüklü parçacıkların, uygulanan bir elektrik akımının etkisiyle göç etmesi prensibine dayanır.

Çözeltide bulunan bir iyon elektrik alan altında sabit hızla hareket eder. Bu hız uygulanan elektrik alanının şiddeti ve iyonun hareketlilik katsayısına bağlıdır. Aynı çözelti içinde bulunan fakat hareketlilik katsayısı farklı olan iki iyonun elektrik alan altında alacakları yol farklı olacaktır. Dolayısıyla yüklü iyonların elektrik alan altındaki göçlerinden yararlanılarak molekülleri ayırmak, özelliklerini ve konsantrasyonlarını belirlemek mümkündür.

Elektroforez cihazı (Resim 2.7) güç kaynağı ve elektrik akımını ileten tampon çözeltiyi içeren bir tanktan oluşmaktadır.

Elektroforez işlemine başlamadan önce tank içerisine konulan tampon çözelti hazırlanır ve kromatografi kağıtları 45 dakika tampon çözelti içinde bekletilerek

doymun hale gelmesi sağlanır. Daha sonra kromatografi kağıtları bir ucu anot diğer ucu katot tarafına gelecek Şekilde yatay olarak tank üzerine yerleŐtirilir. Numune anot tarafına damlatılır ve 55 dakika boyunca 300V akım uygulanır. Bu sũre sonunda kromatografi kağıtları kurutulur, radyokromatogram tarayıcıda taranarak kromatograma ait piklerin Rf leri ve yũzde miktarları gũrũntũlenir.



Resim 2.8. Elektroforez cihazı

Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasœtiđinin kalite kontrol analizlerinde HPLC (high performance/pressure liquid chromatography - yũksek performanslı/basınçlı sıvı kromatografi) cihazı da kullanılabilir. Fakat HPLC sistemi nũkleer tıp merkezlerinde rutin olarak bulunmayan pahalı bir cihaz olduğu iÇin tercih edilmemektedir. Ayrıca literatũrde HPLC ile yapılan ők fazla őkliŐma bulunmamakta ve tutarlı olmayan sonuÇlara rastlanmaktadır.

2.6. Tc^{99m} (V) DMSA Radyofarmasötiği ile İlgili Literatür Araştırması

Ohta' nın 1984 yılında yaptığı deneyler günümüze kadar yapılan çalışmalara kaynak olmuştur. Literatürde yer alan çalışmalarda pH, kullanılan NaHCO₃ çözeltisinin miktarı, kit içerisinde oksijen veya azot geçirme gibi yöntemler kullanılarak daha yüksek saflıkta Tc^{99m} (V) DMSA elde edilmeye çalışılmıştır. Aşağıda yapılan literatür çalışmasının bir bölümüne ait bilgiler verilmektedir.

Yapılan bir çalışmada iki farklı firmaya ait hazır kit kullanılarak DMSA, SnCl₂ ve NaHCO₃ miktarındaki değişikliklerin hazırlanan Tc^{99m} (V) DMSA saflığı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kalite kontrol analizlerinde kullanılan bütanol: asetik asit: su karışımından oluşan hareketli fazın oranı diğer çalışmalardaki (3:2:3) yerine (3:2:3,5) olarak değiştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda kromatografi şartlarındaki değişikliğin bir katkısı olmadığı ve hazırlanan radyofarmasotiğin kararlılığının 24 saat olduğu belirtilmektedir [Jeghers ve ark., 1987].

Başka bir çalışmada içerdiği karboksil gruplarının farklı yerleşimlerinden dolayı üç farklı izomere sahip olan Tc^{99m} (V) DMSA' nın hangi izomerinin tümörde daha çok tutulduğu belirlenmeye çalışılmıştır. Kitin işaretlenmesi aşamasında diğer çalışmalardan farklı bir uygulama yapılmazken kalite kontrol analizlerinde ağırlıklı olarak ¹H NMR cihazı kullanılmıştır. Çalışma sonucunda üç izomerden ikisinin tümörde tutulumdan sorumlu olduğu sonucuna varmışlardır [Blower ve ark., 1990].

Literatürde yer alan diğer bir çalışmaya göre Tc^{99m} (V) DMSA' nın tümör içerisine yerleşme mekanizması araştırılmıştır. Kitin hazırlanması ve kalite kontrol analizleri için literatürden farklı bir yöntem kullanılmamıştır. Çalışmada çoğunlukla çeşitli tümör türlerinin görüntülendiği hayvan deneyleri üzerinde durulmaktadır [Hourichie ve ark., 1991].

Yapılan farklı bir çalışmada ise hazır kit kullanmak yerine kit içerikleri işaretleme işleminden önce bir araya getirilmiştir. DMSA çözeltisi hazırlandıktan sonra liyofilize hale getirilmiştir. Hazırlanan kitlerde kalay klorür ve askorbik asit miktarları değiştirilerek Tc^{99m} (V) DMSA oluşma yüzdesi incelenmiştir. İşaretleme sırasında farklı miktarlarda NaHCO₃ şişe içerisine Tc^{99m} ile birlikte değil daha önce ilave edilmiştir. 50 – 500 µg arasında değişen miktarlardaki kalay klorürün saflık üzerine bir etkisi olmadığı fakat 50µg' ın altında (V) DMSA pikinin homojenitesinin bozulduğu görülmüştür. Askorbik asit miktarı değiştirilerek kitin en uzun raf ömrünün belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma sonucunda optimum değer olarak 0,75 mg askorbik asitin 28 gün raf ömrü sağladığı belirtilmektedir. Tc^{99m} (V) DMSA oranının pH 2,0' den 9,0' a doğru gidildikçe %13' den %98' e yükseldiği görülmüştür. Radyofarmasotiğin 3 saat kararlı olduğu belirtilmektedir [Babbar ve ark., 1991].

Yapılan diğer bir çalışmada ise Cambridge, Canterbury ve Birmingham, İngiltere Hastanelerinde uygulanan ve literatürde yayımlanmış bulunan yöntemler kullanılarak Tc^{99m} (V) DMSA hazırlama yöntemini etkileyen parametreler belirlenmeye çalışılmıştır. Her yöntem ile ortalama 10 deneme yapılmıştır. Cambridge Hastanesinin uyguladığı yöntem ile Canterbury Hastanesine ait yöntem arasında sadece DMSA ve anhidrat dekstroz miktarları arasında farklılıklar vardır. Cambridge ve Canterbury yönteminin diğerine göre çok daha başarılı olduğu görülmüştür. Fakat bu yöntemlerde de Tc^{99m} (V) DMSA oranı %93,6 ile %12,8 arasında değişmektedir. Ayrıca stabiliteyi arttıracığı düşüncesiyle karışıma eklenen dekstrozun sonuçlara etkisi tartışılmamıştır [Leah ve Williams, 1999].

Literatürde bulunan bu çalışmada ise hazır kit kullanmak yerine kitin hazırlanması yöntemi tercih edilmiştir. pH, 7 mg NaHCO₃ ilavesi ile 8,6 olarak ayarlanmıştır. Kalite kontrol analizleri sırasında hareketli faz olarak bütanol: asetik asit: su (3:2:3) yerine aseton, sabit faz olarak silika jel yerine Whatman 3MM kağıt kullanılmıştır. Kararlılığının 24 saat olduğu söylenen radyofarmasötik için kromatogramlardan elde edilen sonuçlar verilmemiştir [Chauhan ve ark., 1992].

Diğer bir çalışmada da kullanılan kitlerin diğerlerine oranla kalay klorür miktarı farklıdır ve NaCl içermektedir. Diğer yöntemlerden farklı olarak kit işaretlendikten sonra içerisinden 10 dakika boyunca O₂ geçirilmektedir. Çalışma sonunda kit içerisinde indirgeyici amaçla bulunan kalay klorürün oksitlendirilerek seçimli indirgeme yapması sağlanmıştır. Dolayısıyla (Tc^{99m}O₄)⁻ +3 yerine +5' e indirgendiği görülmüştür [Washburn ve ark., 1995].

Literatürdeki çalışmalarının amaçlarından biri olan yüksek saflıkta radyofarmasötik hazırlanmak istenmesinin nedeni, hastaya verilen aktivitenin tamamının istenilen kimyasal formda, yani (V) DMSA formunda, olmasını sağlamaktır. Böylece radyofarmasötiğin beklenen doku ve organlarda tutulması sağlanarak diğer dokuların gereksiz radyasyon alması önlenecektir. Ayrıca ileride (V) DMSA işaretlemesinin hem beta hem de gama ışını yayan Re¹⁸⁸ ile yapılması düşünülmektedir. Re¹⁸⁸ periyodik tablodaki konumları dolayısıyla kimyasal özellikleri açısından Tc^{99m} ile benzerlik gösterir. Tc^{99m} nükleer tıp bölümlerinde kolayca bulunan bir izotop olduğu için Re¹⁸⁸ ile yapılacak çalışmalardan pek çoğu önce bu radyonüklid ile denenerek optimum şartlar sağlanmış sonra renyum ile tekrarlanması yoluna gidilmiştir. Re¹⁸⁸ ile işaretli bir radyofarmasötik ile hedef organ veya dokudan görüntü alınmasının (gama ışınımı) yanı sıra kanserli dokunun tedavi edilmesi (beta ışınımı) de amaçlanmaktadır [Blower ve ark., 2000]. Dolayısıyla (V) DMSA hazırlanırken oluşabilecek safsızlıklardan dolayı farklı organ veya dokular da radyasyona maruz kalacaklardır.

Literatürde bulunan çalışmaların diğer bir amacı ise nükleer tıp merkezlerinde yapılabilecek en uygun kalite kontrol analizlerinin belirlenmesidir. Tc^{99m} (V) DMSA için ince tabakayla yapılan kalite kontrol analizleri uzun zaman almaktadır ve ilaç hastaya verilmeden önce yapılacak bu analizlerin mümkün olan en kısa sürede tamamlanması gerekmektedir. Bu nedenle daha kısa süreli ve güvenilir kalite kontrol analizleri belirlenmeye çalışılmaktadır. Dolayısıyla Tc^{99m} (V) DMSA için kesin bir hazırlama ve kalite kontrol metodu geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.7. Materyal ve Metot

2.7.1. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiğinin işaretlenmesinde ve kalite kontrol analizlerinde kullanılan malzemeler

Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiğinin işaretlenmesi ve kalite kontrol analizleri sırasında kullanılan malzemeler aşağıda verilmiştir.

- Mo⁹⁹ / Tc⁹⁹ jeneratörü
- DMSA böbrek kiti
- Steril 20 mL vakumlu şişe (jeneratör sağımı)
- 20 mL şişe içerisinde steril 5mL %0,9 NaCl (jeneratör sağımı)
- Kurşun zırh
- Steril enjektör
- % 8,4 (m/V) NaHCO₃ çözeltisi
- Steril % 0,9 NaCl
- Metil etil keton, n-bütanol, asetik asit, HCl, sodyum asetat
- ITLC silika jel ve TLC silika jel kromatografi tabakası, Whatman 3MM kromatografi kağıdı
- pH kağıdı
- Kromatografi yürütme tankı

Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiğinin işaretlenmesi ve kalite kontrol analizleri sırasında kullanılan cihazlar aşağıda verilmiştir.

- Doz kalibratörü (Biodex Medical System – Atomlab 300)
- Radyokromatogram tarayıcı (Bioscan)
- Elektroforez (Monrol)

2.7.2. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasotiğinin hazırlanması

Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasotiğinin işaretleme aşamaları şu şekilde sıralanabilir.

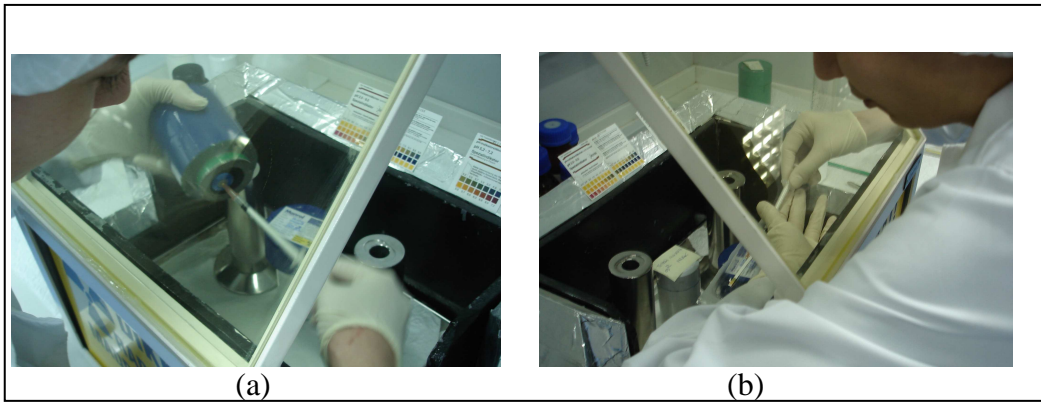
- DMSA böbrek kiti 2°C - 8°C sıcaklıkta saklandığı için işaretleme öncesinde kitin oda sıcaklığına gelmesi beklenir ve daha sonra kurşun zırh içerisine alınır.
- Mo⁹⁹ / Tc^{99m} jeneratörü sağılarak 5mL hacminde Tc^{99m} elde edilir.
- Mo⁹⁹/ Tc^{99m} jeneratöründen sağılarak alınan teknesyumun aktivitesi doz kalibratöründe ölçülür. 1 mL başına düşen aktivite miktarı bulunur ve 20 – 27 mCi aktivitenin hangi hacimle elde edilebileceği hesaplanır.
- Hesaplanan hacim şişe içerisinden steril enjektör ile çekilir.
- İşaretleme işlemi için gerekli hacmin kalan kısmı steril, apirojen % 0,9 NaCl çözeltisi ile tamamlanır.
- Tc^{99m}, in değerliğinin +5 olması için bileşiğin bazik pH da hazırlanması gerekir. Bunun için işaretleme sırasında kit içerisine belli hacimde NaHCO₃ ilave edilmelidir. Eklenecek NaHCO₃ % 8,4 (m/V) NaHCO₃ çözeltisi içinden steril enjektör ile çekilir.
- Yapılan çalışmalarda pH ayarlaması yapılırken toplam hacim değişmiştir ve NaHCO₃ miktarı sabit tutulmuştur.
- Kalite kontrol analizlerinde ilk olarak pH değerine bakılmalıdır. Eğer pH istenilen aralıkta değilse toplam hacim için farklı bir değer belirlenmeli ve yeni bir kit işaretlenmelidir.
- Tc^{99m} , % 0,9 NaCl ve NaHCO₃ aynı anda ve hızlı bir şekilde kit içerisine enjekte edilir, enjeksiyon hacmi kadar hava şişe içerisinden çekilir.
- Şişe zırhı içerisinde birkaç dakika çalkalanır ve kalite kontrol testlerinin yapılması için işaretlemeden sonra yarım saat bekletilir (radyoaktif bağlanmanın sağlanması için).

Kit işaretlemede dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda verildiği şekildedir.

- Kullanılan kitin prospektüsünde yazılı işaretleme aktivitesine bağlı kalınmalıdır. Fazla ($^{99m}\text{TcO}_4$)⁻ 'ın kullanılması sonucunda bağlanma yüzdesi düşer ve serbest ($^{99m}\text{TcO}_4$)⁻ farklı organlarda tutularak görüntü kalitesini düşürebilir. Belirtilenden az ($^{99m}\text{TcO}_4$)⁻ eklenmesi ise hasta başına düşen biyoaktif bileşen miktarının artmasına neden olabileceğinden dolayı sakıncalıdır.
- Kullanılan kitin prospektüsünde yazılı işaretleme hacmine bağlı kalınmalıdır. Fazla hacimde işaretleme sonucunda konsantrasyondaki değişikliğe bağlı olarak istenilen bileşiğin oluşum hızı düşebilir. Az hacimde işaretleme işleminden sonra % 0,9 NaCl ile seyreltme işlemi yapılması gerekebilir. Bu durumda bazı bileşikler parçalanabilir.
- İşaretleme işlemi, hazırlanan radyorafmasötik hastaya damar yoluyla verileceğinden, aseptik şartlar altında gerçekleştirilmelidir.
- Kitlerin işaretlemeden önce ve sonra saklanması gereken sıcaklıklara dikkat edilmelidir.
- İşaretleme sırasında şişe içerisindeki azot gazından dolayı enjektörle birlikte içeri giren hava sterilitiyi bozabilir, kalayın oksitlenmesine sebep olarak Tc^{99m} 'in indirgenme yüzdesini düşürebilir.
- Kit işaretlemede kullanılan Tc^{99m} 'in sağım zamanı da çok önemlidir. Uzun süre sağılmayan jeneratörlerde Tc^{99} işaretleme sırasında Tc^{99m} gibi kalayı indirgeyerek reaksiyona girer ve radyofarmasötik içerisinde bir safsızlık oluşturur.

2.8. Tc^{99m} (V) DMSA Radyofarmasötığının Kalite Kontrol Sonuçları

Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötıği işaretlendikten yarım saat sonra kalite kontrol analizlerine başlanılmıştır. İlk olarak analiz edilecek numune göğüs zırhı arkasında steril enjektöre çekilmiş ve pH' ı ölçülmüştür. Bu ölçüm sırasında Resim 2.8' de görüldüğü gibi 1-2 damla numune pH kağıdı üzerine damlatılıp ve renk değişimine göre kağıda ait skaladan pH değeri belirlenmiştir.



Resim 2.9. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötığinden kalite kontrol numunesi alınması ve pH ölçümü
(a) Analiz numunesinin steril enjektör ile çekilmesi, (b) pH ölçümü

Yapılan çalışmada istenilen pH değerini elde edebilmek için Çizelge 2.3.' den de görüldüğü gibi toplam hacim değiştirilmiştir ve işaretleme sırasında kit içerisine eklenen NaHCO₃ miktarı 0,20 mL' de sabit tutulmuştur. Toplam hacim 2,5 mL ile 2,0 mL arasında değiştirilmiştir. Hacimdeki azalmaya bağlı olarak pH değeri artmaktadır ve toplam hacim 2,0 mL iken pH değerinin 8,5 - 9,0 aralığında değiştığı görülmüştür. pH' ın sabit bir değer almamasının nedeni ise kit işaretleirken kullanılan teknesyum aktivitesinin hacminde meydana gelen değişime bağlı olarak eklenen % 0,9 NaCl miktarının değişmesidir. Mo⁹⁹ / Tc^{99m} jeneratörünün sağımından elde edilen aktivite miktarı gün geçtikçe azalmaktadır, dolayısıyla 20 - 27 mCi aktivite elde etmek için gerekli teknesyumun hacmi arttırılırken, buna paralel olarak % 0,9 NaCl hacmi azaltılmaktadır.

Çizelge 2.3. Tc^{99m} (V) DMSA işaretleme parametreleri ve pH değerleri

Deney No	Tc ^{99m} (mCi)	Toplam Hacim (mL)	pH
1	26,20	2,50	7,00
2	25,30	2,25	7,50
3	24,87	2,25	8,00
4	26,20	2,00	8,50
5	25,03	2,00	8,50
6	23,40	2,00	8,50
7	24,90	2,00	8,50
8	21,70	2,00	9,00
9	27,70	2,00	9,00
10	27,90	2,00	9,00
11	27,90	2,00	9,00
12	22,40	2,00	9,00
13	20,30	2,00	9,00
14	26,80	2,00	9,00
15	25,80	2,00	9,00

Kağıt ve İnce Tabaka Kromatografisi Sonuçları

Tc^{99m} (V) DMSA' nın işaretlenmesi sırasında üründe istenmeyen birtakım safsızlıklar oluşabilir. Bunlar;

- Fazla indirgenmeye bağlı olarak bağlanma sırasında oluşan Tc^{99m} (III)DMSA,
- SnCl₂ tarafından indirgenmiş ve birleşik yapamayarak hidrolize olmuş kolloidal Tc^{99m}
- (^{99m}TcO₄)⁻ formunda indirgenmemiş Tc^{99m}

Tüm bu safsızlıkları tek bir kromatografi sistemi ile göstermek mümkün değildir ve genellikle üçlü kromatografi sistemi kullanılması önerilmektedir. Çizelge 2.4' de kağıt ve ince tabaka kromatografisi ile elektroforez analizlerinde kullanılan kromatografi sistemleri tanımlanmıştır.

Çizelge 2.4. Tc^{99m} (V) DMSA analizlerinde kullanılan kağıt/ince tabaka kromatografisi ve elektroforez sistemleri

Kalite Kontrol Yöntemi	Sistem Adı	Parametreler		
		Hareketli Faz	Sabit Faz	
İnce Tabaka & Kağıt Kromatografisi	Sistem A	Metil Etil Keton	ITLC Silika Jel Tabaka	
	Sistem B	% 0,9 NaCl	Whatman 3MM	
	Sistem C	n-Bütanol-Asetik Asit-Su (3:2:3)	TLC Silika Jel Tabaka	
Elektroforez		Çözücü	Sabit Faz	Akım
	Sistem D	Asetat Tamponu pH=3,6	Whatman 3MM	300V
	Sistem E	Asetat Tamponu pH=5,0	Whatman 3MM	300V

Aşağıda yapılan çalışmalara ait kağıt / ince tabaka kromatografisi deneyleri sunulacaktır. İlk olarak deneylere ait analiz sonuçları ve kromatogramlar verilecektir. Ardından yapılan çalışmalarda elde edilen kromatogramlara ait Rf değerleri Çizelge 2.5’ de verilen [Ohta H. Ve ark., 1984] referans değerlerle karşılaştırılacaktır. Ayrıca analiz edilen bileşiklerin numune içindeki yüzdeleri incelenecek ve en son olarak en uygun kalite kontrol yöntemi belirlenecektir.

Çizelge 2.5. Tc^{99m} (V) DMSA kalite kontrol referans değerleri

Sistem Adı	Referans Değerleri	
	Rf Değeri	Numune
Sistem A	Rf=0,0	Tc ^{99m} (III) DMSA- Tc ^{99m} (V) DMSA-Tc ^{99m} Kolloid
	Rf=0,9-1,0	^{99m} TcO ₄ ⁻
Sistem B	Rf=0,0	Tc ^{99m} Kolloid
	Rf=0,9-1,0	Tc ^{99m} (III) DMSA- Tc ^{99m} (V) DMSA- ^{99m} TcO ₄ ⁻
Sistem C	Rf=0,0-0,2	Tc ^{99m} (III) DMSA
	Rf=0,4-0,6	Tc ^{99m} (V) DMSA
	Rf=0,7-0,8	^{99m} TcO ₄ ⁻
Sistem D & E	Rf=0,0	Tc ^{99m} (III) DMSA- Tc ^{99m} Kolloid
	Rf=0,5-0,7	Tc ^{99m} (V) DMSA
	Rf=1,0	^{99m} TcO ₄ ⁻

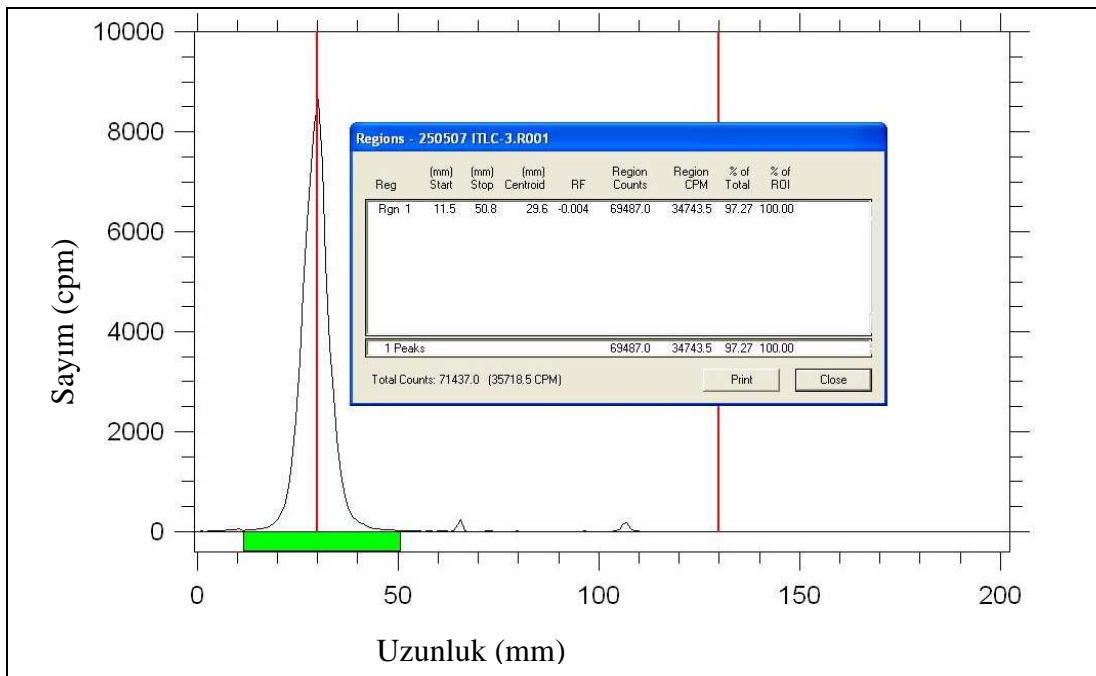
Tc^{99m} (V) DMSA’ nın ince tabaka kromatografisi ile analizine başlanmadan önce, analiz edilmek istenilen bileşiklerden Tc^{99m} (III) DMSA ve TcNaO₄ (teknesyum perteknetat) için tanımlama deneyleri yapılmıştır.

Tc^{99m} (III) DMSA işaretlenirken DMSA kiti içine NaHCO₃ ilave edilmemiştir (Çizelge 2.6).

Çizelge 2.6. Tc^{99m} (III) DMSA işaretleme parametreleri

Deney No	İşaretleme Aktivitesi	İşaretleme Hacmi	Kullanılan Kit
1	25,0 mCi	2,5 mL	DMSA
2	23,9 mCi	2,0 mL	DMSA

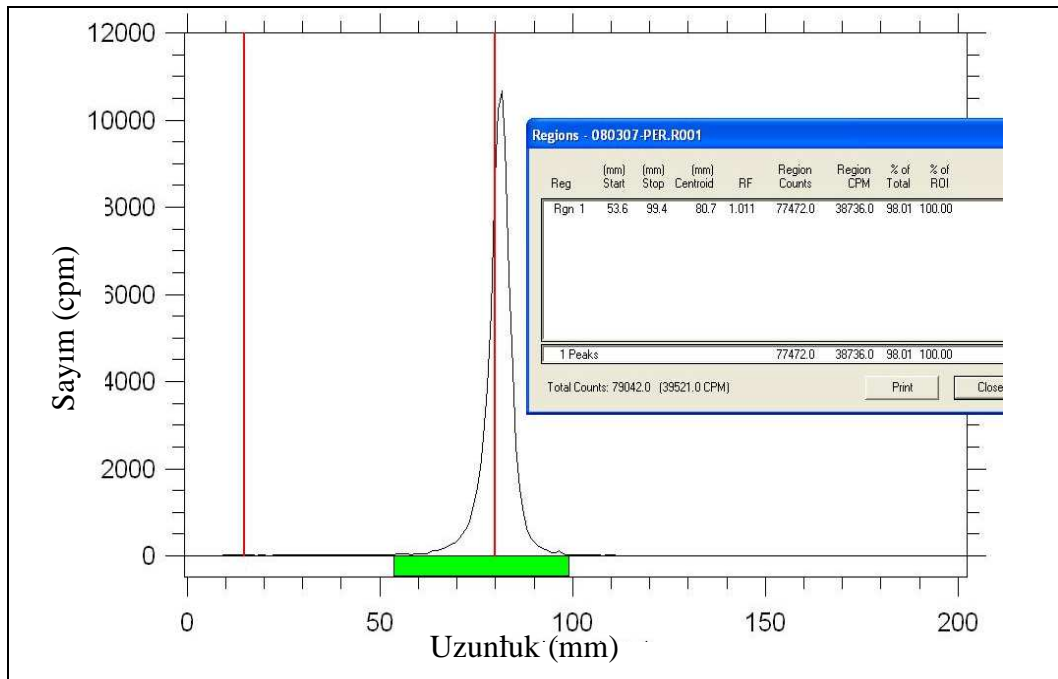
Tc^{99m} (III) DMSA işaretlendikten yarım saat sonra ilk önce radyofarmasötüğün pH değeri ölçülmüştür. Yapılan deneylerde pH, 3,0 olarak bulunmuştur ve bu değer kite ait prospektüste belirtilen değerler ile uygunluk göstermektedir (Çizelge 2.6). Daha sonra Çizelge 2.4’ te tanımlanan sistem A kullanılarak ince tabaka kromatografisi yapılmıştır. Yapılan işlem sonucu elde edilen kromatogram Şekil 2.10. da görüldüğü gibidir. Çalışmalar sonucu elde edilen Rf değerleri Çizelge 2.7.’ de verilmektedir. Bu sonuçlara bakıldığında Şekil 2.10’ dan da görüldüğü gibi Tc^{99m} (III) DMSA pikinin Rf değeri sıfırdır ve bu da Çizelge 2.5’ te verilen referans değerler ile uyum sağlamaktadır.

Şekil 2.10. Tc^{99m} (III) DMSA radyofarmasötüğünün sistem A ile yapılan analizi (deney no:1)

Çizelge 2.7. Tc^{99m} (III) DMSA kalite kontrol sonuçları

Deney No	Deneysel Yöntem	pH	Tc ^{99m} (III) DMSA	
			Rf	%
1	Sistem A	3,0	0,0	99,08
2	Sistem A	3,0	0,0	97,23

Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiği içerisindeki diğer bir safsızlık ise (^{99m}TcO₄)⁻ formunda indirgenmemiş teknesyum-perteknetattır. Tc^{99m}NaO₄ tanımlama testleri yapılırken jeneratör sağımından elde edilen teknesyum kullanılmıştır. Sistem B kullanılarak yapılan çalışmalar sonucu elde edilen kromatogram Şekil 2.11’ de görülmektedir. Kromatogram incelendiğinde Tc^{99m}NaO₄’ ın yürütme işleminin bittiği noktada pik verdiği görülmektedir. Dolayısıyla Rf değeri 1,0’ dır ve bu da Çizelge 2.5 ile uygunluk göstermektedir. Ayrıca Çizelge 2.8’ de elde edilen kromatogramlardaki Tc^{99m}NaO₄ yüzdesi verilmektedir, bu sonuçlara bakıldığında ise kromatografi sistemi ile TcNaO₄’ ın iyi bir şekilde ayrıldığı söylenebilir. Perteknetat ile yapılan deneylere ait örnek kromatogramlar Ek-1’ de verilmiştir.

Şekil 2.11. TcNaO₄ radyofarmasötiğinin sistem B ile yapılan analizi (deney no: 1)

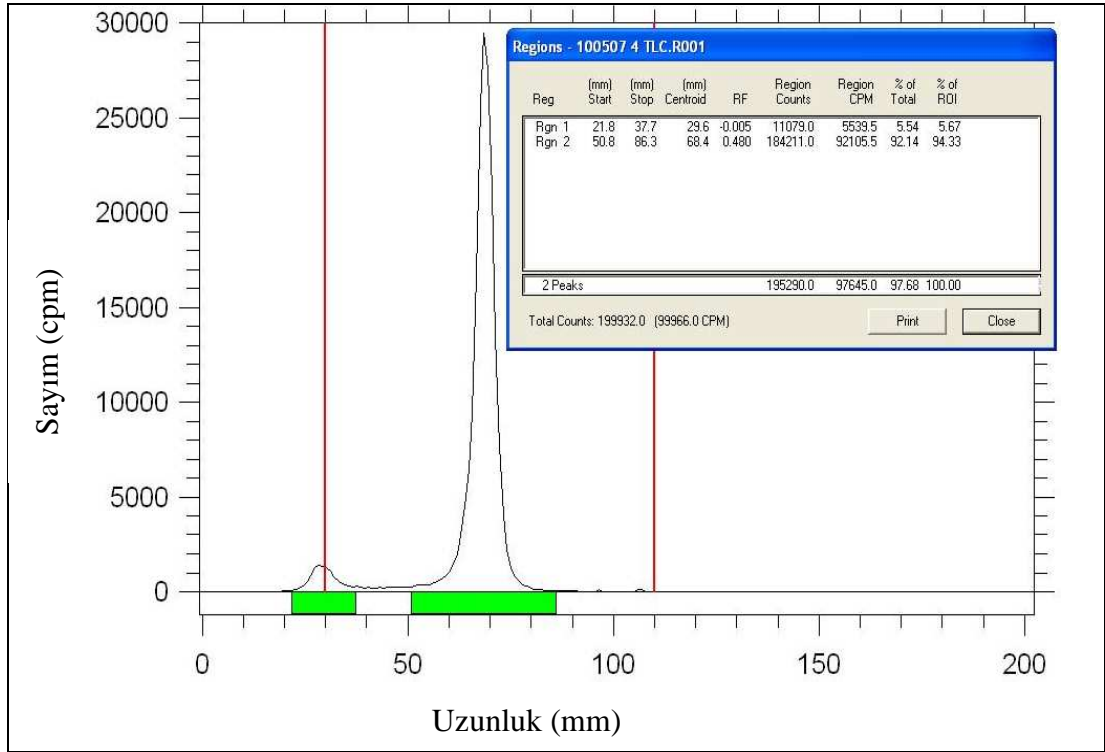
Çizelge 2.8. TcNaO₄ kalite kontrol sonuçları

Deney No	Deneysel Yöntem	^{99m} TcO ₄ ⁻	
		Rf	%
1	Sistem C	1,0	97,38
2	Sistem C	1,0	97,45

Kağıt ve ince tabaka kromatografisi ile tanımlama testleri tamamlandıktan sonra Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötığının kalite kontrolüne geçilmiştir. Çalışma süresince 17 adet kit işaretlenmiş, 61 adet kromatografi ve 57 adet elektroforez yapılmıştır. Yapılan tüm çalışmalarda, Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötığı hazır kit kullanılarak hazırlanmıştır. İşaretlemede kullanılan kit, 1,0 mg DMSA (dimerkaptosüksinik asit), 0,4 mg SnCl₂.2H₂O, 0,85 mg askorbik asit içermektedir.

İşaretleme sırasında kullanılan Tc^{99m}, radyofarmasötik hazırlanmadan hemen önce Mo⁹⁹/Tc^{99m} jeneratörü sağılarak elde edilmiştir. Kalite kontrol analizlerine işaretlemeden yarım saat sonra başlanmıştır. pH ölçümünün ardından sistem A, B ve C kullanılarak üç adet kromatografi yapılmıştır. Sistem A kullanılarak radyofarmasötik içindeki Tc^{99m}NaO₄, sistem B kullanılarak Tc^{99m}-kolloid ve sistem C kullanılarak ise Tc^{99m} (III) DMSA ile Tc^{99m} (V) DMSA yüzdeleri belirlenir. Yapılan çalışmalarda hazırlanan radyofarmasötiklerde Tc^{99m}NaO₄ ve Tc^{99m}-kolloide rastlanmamıştır.

Şekil 2.12' de sistem C kullanılarak elde edilen bir kromatogram görülmektedir. Kromatogram incelendiğinde yapılan diğer çalışmalar ile benzer şekilde Tc^{99m} (III) DMSA' nın damlatma noktasında kaldığı, Tc^{99m} (V) DMSA' nın ise Rf' nin ise 0,480 olduğu görülmektedir. Bu sonuçlarında Çizelge 2.5 ile uyum sağladığı görülmektedir. Tc^{99m} (V) DMSA ile yapılan deneylere ait örnek kromatogramlar Ek-3' de verilmiştir.



Şekil 2.12. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötüğünün sistem C ile yapılan analizi (deney no:5)

Yapılan tüm çalışmalara ait Rf değerleri ile Tc^{99m} (III) DMSA ve Tc^{99m} (V) DMSA yüzdeleri Çizelge 2.9' da verilmiştir.

Çizelge 2.9. Tc^{99m} (V) DMSA deneylerine ait kağıt ve ince tabaka kromatografisi sonuçları

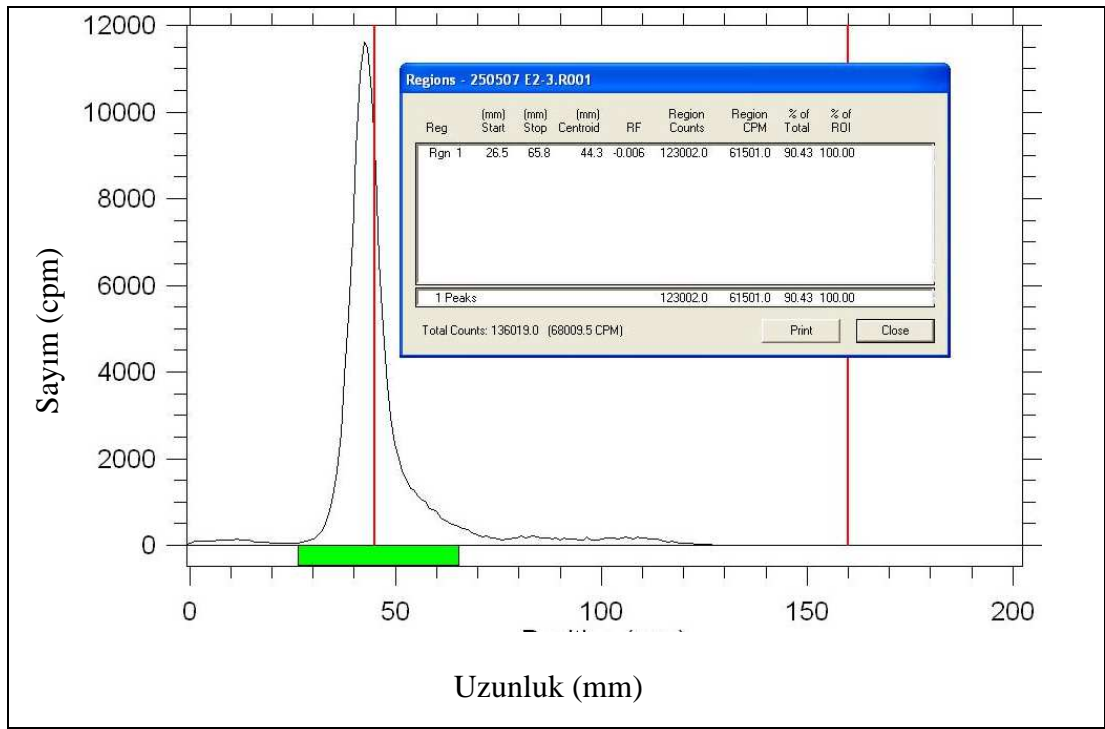
Deney No	Tc ^{99m} (V) DMSA		Tc ^{99m} (III) DMSA	
	Rf	%	Rf	%
1	0,537	14,79	0,019	74,67
2	0,593	16,21	0,008	69,31
3	0,605	16,96	0,023	77,63
4	0,523	18,60	0,007	77,19
5	0,583	25,00	0,028	67,28
6	0,452	26,56	0,024	69,46
7	0,584	26,67	0,049	66,98
8	0,459	26,90	0,002	68,29
9	0,521	28,28	0,026	59,68
10	0,420	34,22	0,021	61,60
11	0,544	47,86	0,054	44,95
12	0,674	86,69	0,034	8,34
13	0,642	82,56	0,020	9,40
14	0,524	75,52	0,022	20,06
15	0,600	82,27	0,020	12,16

Yapılan çalışmalarda Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasotiği dört farklı pH değerinde hazırlanmıştır ve bağlanmanın pH 8,5 - 9,0 (Deney 9-15) arasındaki değerlerde diğerlerine oranla daha iyi olduğu görülmüştür (Çizelge 2.9). Bu pH aralığında yapılan deneylerde oluşan Tc^{99m} (V) DMSA yüzdesinin birbirlerine kıyasla farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Çizelge 2.9' dan da görülebileceği gibi Deney-9' da radyofarmasötik içindeki ^{99m}Tc (V) DMSA %28,28 iken Deney-12' de bu oran %86,69 olmuştur. Nükleer tıp bölümlerinde, Tc^{99m} (III) DMSA radyofarmasotiği kullanılarak yapılan görüntülemelerde zaman zaman koloidal oluşumlara bağlı olarak karaciğer tutulmaları görülmektedir. Bu koloidal yapıların oluşmasının nedenlerinden biri üretim merkezlerinde kit hazırlanırken liyofilizasyon işlemi

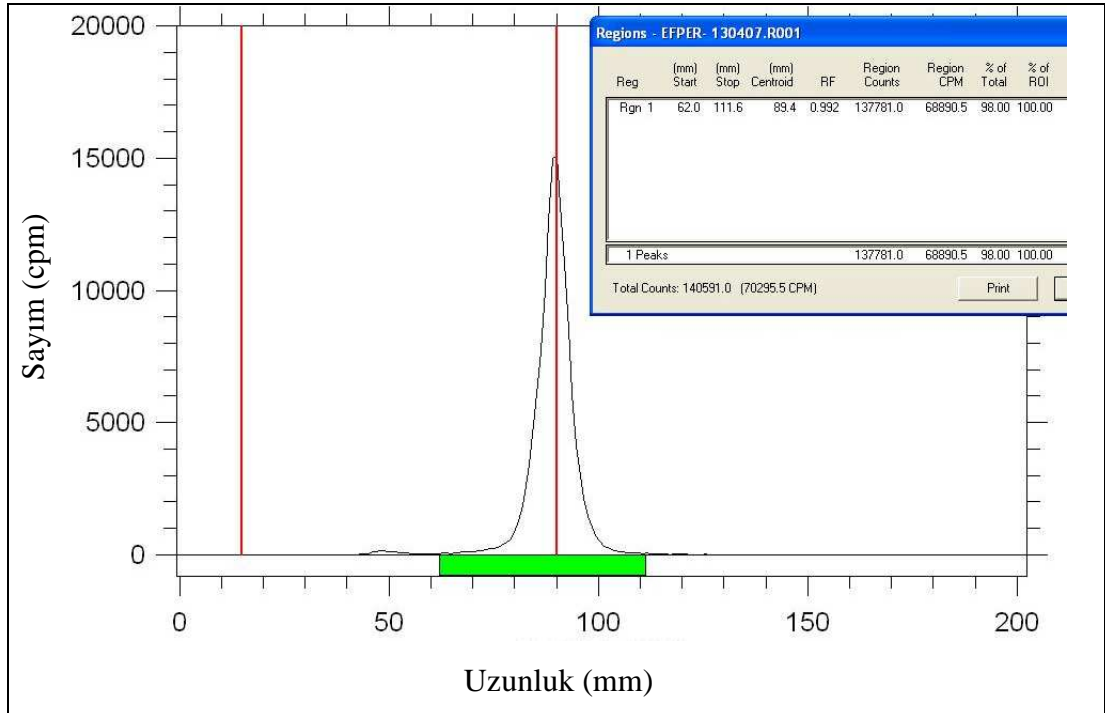
sırasında homojenliğin bozulmasıdır. Kitler, azot altında kapatılmış, liyofilize toz içeren şişeler halinde temin edilmekte ve işaretlenmesi sırasında enjektörle ilave edilen Tc^{99m} perteknetat radyoaktivitesinin hacmine eşit bir hacim çekilerek şişede hava kalması engellenmektedir. İşaretleme sırasında şişe içerisinden eksik hava çekilmesine bağlı olarak içeride kalan oksijenin koloidal bileşiklerin oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda gözlemlenen yüzde farklılıklarının nedeninin de koloidal yapıların oluşarak Tc^{99m} (III) DMSA ile aynı yerde pik vermesi olduğu düşünülmektedir.

Elektroforez Sonuçları

Kağıt ve ince tabaka kromatografisi ile yapılan tanımlama deneyleri elektroforez ile de tekrarlanmıştır. Şekil 2.13 ve 2.14 sırasıyla Tc^{99m} (III) DMSA ve perteknetat ile yapılan çalışmalara ait kromatogramlara örnek olarak verilebilir. Kromatogramlar incelendiğinde elde edilen piklerin Rf değerlerinin Çizelge 2.5' e uygun olduğu görülmektedir. Perteknetat ile yapılan deneylere ait örnek kromatogramlar Ek-2' de verilmiştir.



Şekil 2.13. Tc^{99m} (III) DMSA radyofarmasötüğünün sistem D ile yapılan analizi (deney no:1)

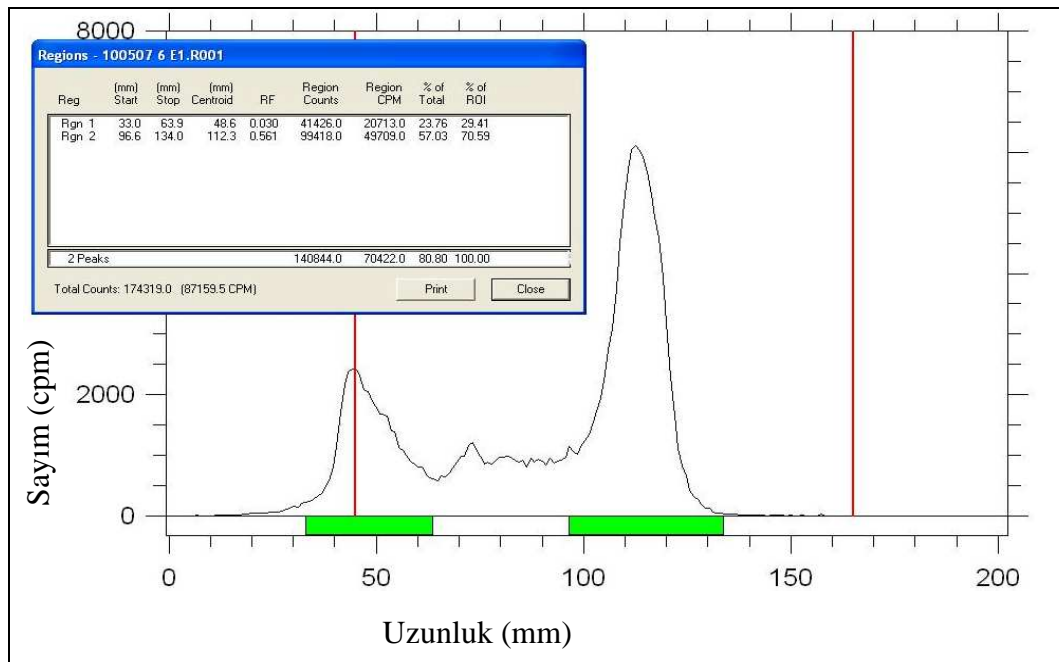


Şekil 2.14. TcNaO₄ radyofarmasötüğünün sistem D ile yapılan analizi (deney no:1)

Kağıt ve ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılarak kalite kontrol analizleri yapılan radyofarmasötüklerin bir kısmı elektroforez kullanılarak da analiz edilmiştir. Çizelge 2.10 ile Çizelge 2.11 karşılaştırıldığında yapılan çalışmalar sonucunda elektroforez sonuçlarının, ince tabaka kromatografisi sonuçları ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. Örneğin Deney-12' de ^{99m}Tc (V) DMSA oranı ince tabaka kromatografisi yöntemi ile %86,69, elektroforez yöntemi ile %80,76 bulunmuştur. Fakat pik ayırımları ince tabaka kromatografisinde olduğu kadar net değildir, analiz sonucunda tam bir ayırma elde edilememiş ve numunenin kağıt üzerinde sürüldüğü görülmüştür (Şekil 2.15). Kendi içinde değerlendirildiğinde ise sistem D' nin sistem E' ye oranla bileşikleri ayırmada daha başarılı olduğu söylenebilir. Tc^{99m} (V) DMSA ile yapılan deneylere ait örnek kromatogramlar Ek-4' de verilmiştir.

Çizelge 2.10. Tc^{99m} (V) DMSA deneylerine ait elektroforez sonuçları

Deney No	Analiz Yöntemi	Tc ^{99m} (V) DMSA		Tc ^{99m} (III) DMSA	
		Rf	%	Rf	%
4	Sistem D	0,586	17,66	0,034	80,66
5	Sistem D	0,574	17,66	0,006	62,06
6	Sistem D	0,444	19,31	0,005	62,30
7	Sistem D	0,480	19,98	0,042	53,77
8	Sistem D	0,601	26,17	0,024	78,24
9	Sistem E	0,690	26,74	0,011	67,86
10	Sistem D	0,585	26,89	0,024	59,15
11	Sistem E	0,737	63,90	0,011	36,90
12	Sistem D	0,451	80,55	0,007	11,81
13	Sistem D	0,530	80,76	0,013	13,16
14	Sistem D	0,541	75,14	0,029	10,63
15	Sistem D	0,573	79,20	0,020	12,11

Şekil 2.15. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötüğünün sistem D ile yapılan analizi (deney no: 5)

Çalışmanın diğer bir amacı da kalite kontrol analizlerinin süresini kısaltmaktır. Bu amaçla ilk olarak Tc^{99m} (V) DMSA ile Tc^{99m} (III) DMSA' nın ayrımının gerçekleştiği kromatografi sisteminde mobil faz ince tabaka üzerinde 15 cm yürütülmüştür. Fakat bu işlemin çok uzun sürede gerçekleştiği görülmüş ve yürütme uzunluğu 8 cm' ye düşürülmüştür. Belirlenen bu uzunluğun ayırma işlemi için yeterli olduğu görülmüştür. Ayrıca $(^{99m}TcO_4)^-$ ve ^{99m}Tc -Kolloid için yapılan analizlerdeki kromatografi yürütme mesafesi de 15 cm' den 10 cm' ye düşürülmüş ve bu uzunluğun ayırma işlemi için yeterli olduğu görülmüştür.

Elektroforez testleri yapılmadan önce numune içinde analiz edilecek bileşikler kromatografi kağıdının sırasıyla anot ve katot taraflarına damlatılmış ve numunenin anota doğru hareket ettiği belirlenmiştir. Ayrıca analiz öncesi 45 dakika tampon içinde bekletilen kağıtların bekletilmeyenlere oranla daha net sonuçlar verdiği görülmüştür. Çizelge 2.12' den de görülebileceği gibi aynı numunede 15 dakika ile 60 dakika arasında yapılan analizler sonucunda 55 dakika analiz süresinin ayırım için en uygun süre olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 2.11. Elektroforez analiz süreleri ve Tc^{99m} (V) DMSA yüzdeleri
(deney no: 14)

Elektroforez Süresi	Tc^{99m} (V) DMSA Yüzdesi
30 dakika	% 10,82
45 dakika	% 50,47
55 dakika	% 75,14
60 dakika	%73,12

Kararlılık, bir ilaç etkin maddesinin veya farmasötik ürünün kalitesinin zamana bağlı olarak hangi oranda değişikliğe uğradığını ortaya koyan çalışmalardır. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiği için son olarak kararlılık çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada radyofarmasötiğin işaretlemeden sonra ne kadar süre kullanılabilceği araştırılmıştır. Bu çalışma kapsamında başlangıç, 3. saat ve 6. saatte tüm analizler tekrar edilmiştir (Çizelge 2.13 ve Çizelge 2.14). Yapılan üç ardışık ve farklı çalışma sonucunda radyofarmasötiğin altı saat kararlı kaldığı görülmüştür. Teknesyumun yarı ömrünün kısa olmasından dolayı kararlılık çalışması altıncı saate kadar yapılmıştır.

Çizelge 2.12. Tc^{99m} (V) DMSA kararlılık deneylerine kağıt ve ait ince tabaka kromatografisi sonuçları

Deney No	Tc^{99m} (V) DMSA		Tc^{99m} (III) DMSA	
	Rf	%	Rf	%
13 Başlangıç	0,642	82,56	0,020	9,40
3. Saat	0,616	82,32	0,012	13,24
6. Saat	0,541	82,50	0,026	10,34
14 Başlangıç	0,524	75,52	0,022	20,06
3. Saat	0,571	79,01	0,031	13,01
6. Saat	0,616	82,57	0,046	12,49
15 Başlangıç	0,600	73,11	0,043	12,44
3. Saat	0,619	75,00	0,001	15,34
6. Saat	0,600	82,27	0,020	12,16

Çizelge 2.13. Tc^{99m} (V) DMSA kararlılık deneylerine ait elektroforez sonuçları

Deney No	Tc ^{99m} (V) DMSA		Tc ^{99m} (III) DMSA	
	Rf	%	Rf	%
13 Başlangıç	0,530	80,76	0,013	13,16
3. Saat	0,590	79,42	0,026	15,78
6. Saat	0,610	81,27	0,007	12,54
14 Başlangıç	0,541	75,14	0,029	10,63
3. Saat	0,573	78,54	0,003	9,49
6. Saat	0,612	81,23	0,014	9,13
15 Başlangıç	0,573	79,20	0,020	12,11
3. Saat	0,537	76,77	0,015	13,42
6. Saat	0,651	80,56	0,037	10,09

3. SONUÇLAR

Yapılan çalışmada Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötüğü için nükleer tıp merkezlerinde uygulanabilirliği yüksek kalite kontrol yönteminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötüğü, 7,0 ile 9,0 arasında dört farklı pH değerinde işaretlenmiştir. Çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, 20-25 mCi $Tc^{99m}NaO_4$ ile işaretlenen ve işaretleme sırasında 0,2 mL $NaHCO_3$ eklenen kitlerin pH değerlerinin 8,5 - 9,0 arasında olduğu ve bağlanmanın diğer pH değerlerine oranla daha iyi olduğu görülmüştür.

Kalite kontrol analizleri, bağlanmanın tam olarak gerçekleşebilmesi için kit işaretlendikten yarım saat sonra yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan analizler 1,5 saat, elektroforez ile yapılanlar ise 55 dakika sürmektedir. Ayrıca yapılan kararlılık çalışması sonucunda radyofarmasötüğün 6 saat kararlı kaldığı görülmüştür. Dolayısıyla kalite kontrol süresi nükleer tıp bölümlerinde uygulanması açısından uygun görülmektedir.

Kromatografide kullanılan üçlü sistemin istenilen bileşikleri ayırmada literatürle uygunluk gösterdiği görülmüştür. Tc^{99m} (V) DMSA ile Tc^{99m} (III) DMSA' nın ayırımının gerçekleştirildiği n-bütanol:asetik asit:su (3:2:3) hareketli fazının ve silika jel tabakanın kullanıldığı analiz yönteminde kromatografiyi 8 cm yürütmenin ayırma için yeterli olduğu söylenebilir.

Elektroforez ile yapılan analizlerde pH:3,6 asetat tamponunun ayırmada başarılı olduğu görülmüştür. Numunenin kağıt üzerinde sürüklenmesi nedeniyle kromatografi kadar kesin ayırımlar elde edilememişse de hastaya verilebilecek özelliği taşıyıp taşımadığını anlamak için yeterli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çıkan sonuçlar değerlendirildiğinde yaklaşık bir saat süren bu analizin nükleer tıp bölümleri için uygun olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

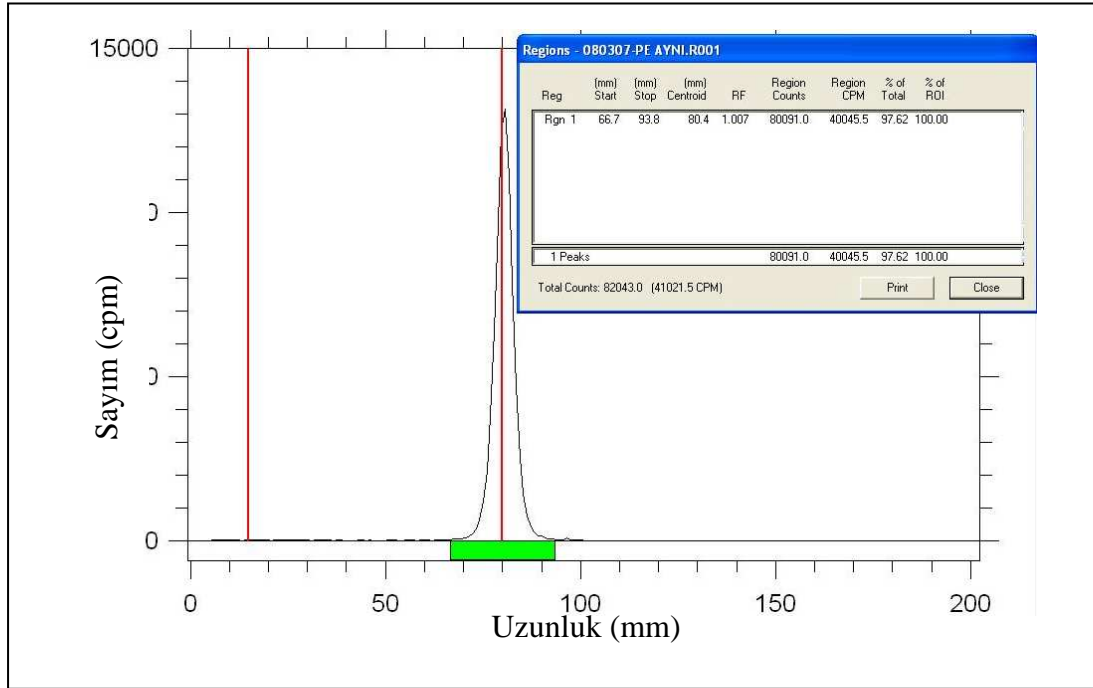
1. Babbar, A., Kashyap, R., Chauhan, U.P.S., “ A convenient method for the preparation of ^{99m}Tc -Labelled Pentavalent DMSA and its evaluation as a tumour imaging agent”, *J. Nucl. Biol. Med.*, 35: 100-104 (1991).
2. Blower, P.J., Kettle, A.G., O’Doherty, M.J., Knapp, F.F.Jr., “ $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA quantitatively predicts $^{188}\text{Re(V)}$ DMSA distribution in patients with prostate cancer metastatic bone”, *European Journal of Nuclear Medicine*, 27:1405-1409 (2000)
3. Blower, P.J., Singh, J., Clarke, S.E.M., “The chemical identity of pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid”, *J. Nucl. Med.*, 32: 845-849 (1990).
4. Chauhan, U.P.S., Babbar, A., Kashyap, R., Prakash, R., “ Evaluation of a DMSA kit for instant preparation of $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA for Tumour and Metastasis Scintigraphy”, *Nucl. Med. Biol.*, 19: 825-830 (1992).
5. Hirano, T., Tomiyoshi, K., Zhang, Y.J., Ishida, T., Inoue, T., Endo, K., “ Preparation and clinical evaluation of technetium-99m dimercaptosuccinic acid for tumour scintigraphy”, *European Journal of Nuclear Medicine*, 21: 82-85 (1994).
6. Hourichi, K., Saji, H., Yokoyama, A., “ Tc(V)-DMS tumor localization mechanism: A pH-sensitive Tc(V)-DMS—enhanced target/nontarget ratio by glucose mediated acidosis”, *Nuclear Medicine & Biology*, 25:549-555 (1998)
7. Hourichi, K., Yomoda, I., Ohta, H., Endo, K., Yokoyama A., “Search for polynuclear pentavalent technetium complex of dimercaptosuccinic acid [Tc(V)-DMS] tumour localization mechanism”, *Eur. J. Nucl. Med.*, 18: 796-800 (1991).
8. Jeghers, O., Puttemans, N., Urbain, D., Lefebvre, J., Ham, H.R., “ Comparison of two ^{99m}Tc (V)- dimercaptosuccinic acid preparations”, *J. Appl. Radiat. Isot.*, 38(1): 13-18 (1987).
9. Kobayashi, H., Suzuki, K.H., Sakahara, H., Yao, Z., Yokoyama, A., Konishi, J., “ Oxygen bubbling can improve the labelling of pentavalent technetium-99m dimercaptosuccinic acid”, *European Journal of Nuclear Medicine*, 22: 559-562 (1995).
10. Kumar, V. “ Evaluation of stannous oxidation in the preparation of ultrahigh-purity $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA”, *Nuclear Medicine Communications*, 22:1261-1266 (2001)

11. Lam, A.S.K., Puncher, M.R.B., Blower, P.J., “In vitro and in vivo studies with pentaivalent technetium-99m dimercaptosuccinic acid”, *European Journal of Nuclear Medicine*, 23:1575-1582 (1996).
12. Leah, M., Williams, E.D., “A critical evaluation of methods for preparing pentaivalent ^{99m}Tc -DMSA”, *Nuclear Medicine Communications*, 20:769-773(1999).
13. Oh, S.J., Ha, H.-J., Moon, D.H., Ryu, J. -S., Lee, H.K.,”Simple and reliable preparation of pentaivalent ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid at alkaline pH without oxygen bubbling”, *Nuclear Medicine Communication*, 22:613-616 (2001).
14. Ohta H., Yamamoto K., Endo K., Mori, T., Hamanaka, D., Shimazu, A., Ikekubo, K., Makimato, K., Iida, Y., Konishi J., Morita R., Hata N., Hourichi K., Yokohama, A., Torizuka, K., Kuma, K., “ A new imaging agent fo medullary carcinoma of the thyroid”, *Journal of Nuclear Medicine*, 25:323-325 (1984).
15. Washburn, L.C., Biniakiewicz, D.S., Maxon, H.R., “Reliable preparation of ^{99m}Tc (V) DMSA by a simple modified method using a commercial kit for ^{99m}Tc (III) DMSA”, *Nucl. Med. Biol.*, 22: 689-691(1995).
16. Westera, G., Gadze, A., Horst, W., “ A convenient method fort he prepration of ^{99m}Tc (V) dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc (V)-DMSA)”, *J. Appl. Radiat. Isot.*, 36: 311-312 (1985).
17. Vértes, A., Nagy, S., Klencsár, Z., “Basics of Nuclear Science”, Handbook of Nuclear Medicine, *Kluwer academic Publishers*, London, 257-260, 280-289 (2003).
18. Vértes, A., Nagy, S., Klencsár, Z., “Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Science ”, Handbook of Nuclear Medicine, *Kluwer academic Publishers*, London, 211-256 (2003).
19. Kekilli, E., “Nükleer Tıp’ a Giriş”, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.B.D.*, Malatya, 3-46 (2001).
20. İnternet: Türkiye Nükleer Tıp Derneği, “Nükleer Tıbbın Tarihçesi”
<http://www.tsnm.org> (2007)
21. İnternet: Türkiye Atom Enerjisi Kurumu, “Radyasyon ve Radyoaktivite”
<http://www.taek.gov.tr> (2007)
22. İnternet: Radyasyon Onkolojisi Derneği, “Radyolojik Onkolojinin Tarihçesi”
<http://www.radonk.org.tr> (2007)

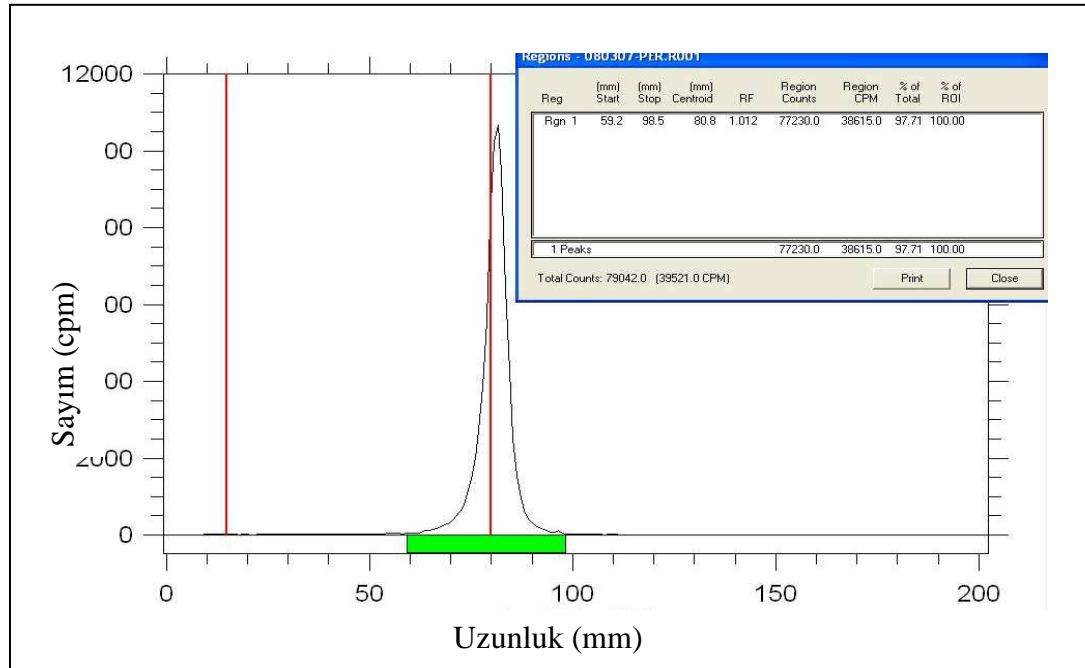
23. İnternet: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, “Radyofarmasötikler
24. <http://www.tip.erciyes.edu.tr> (2002)
25. İnternet: University of California, San Diago, “Radionuclidic Production & Radiopharmaceuticals”
<http://www.3dviz.ucsd.edu> (2004)

EKLER

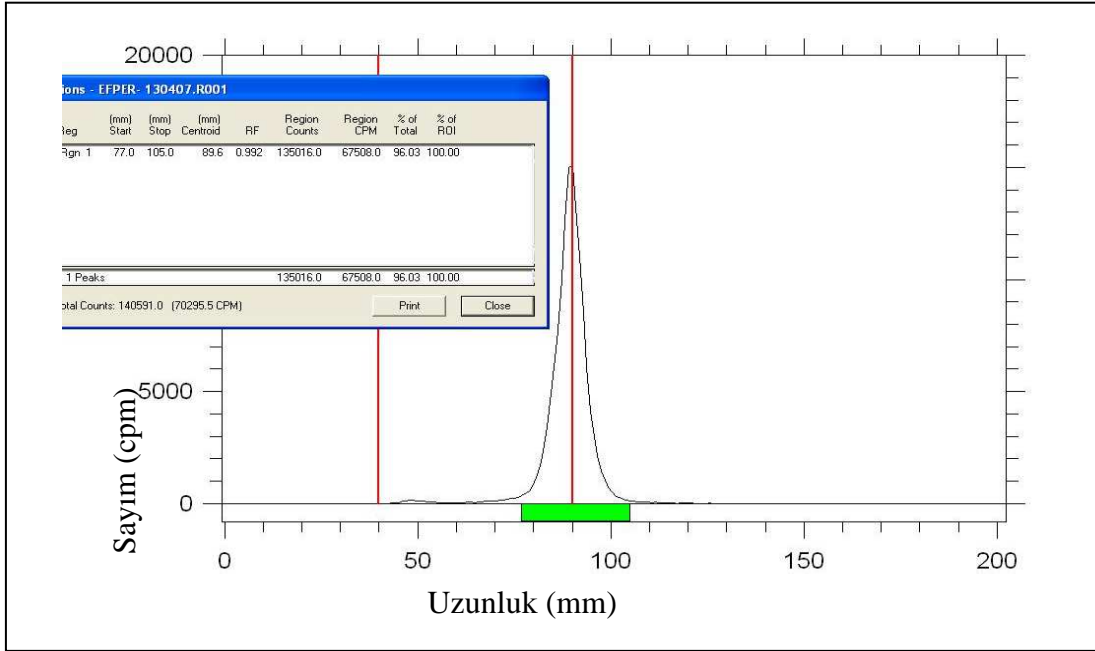
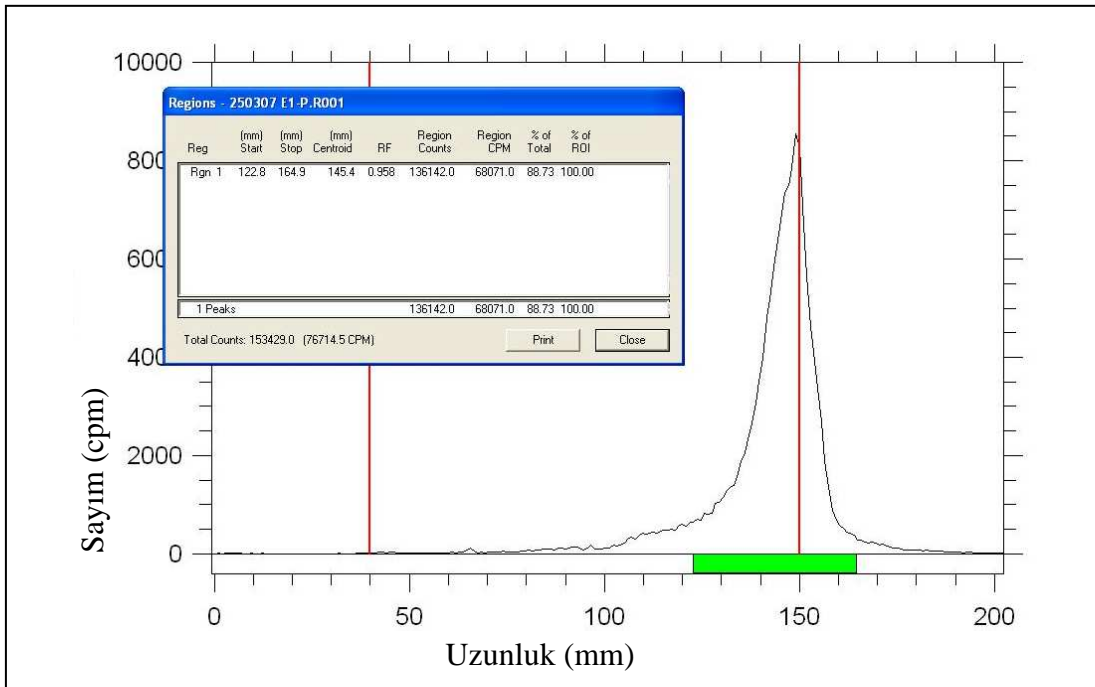
EK-1. TcNaO₄' ın ince tabaka kromatografisi sonuçları



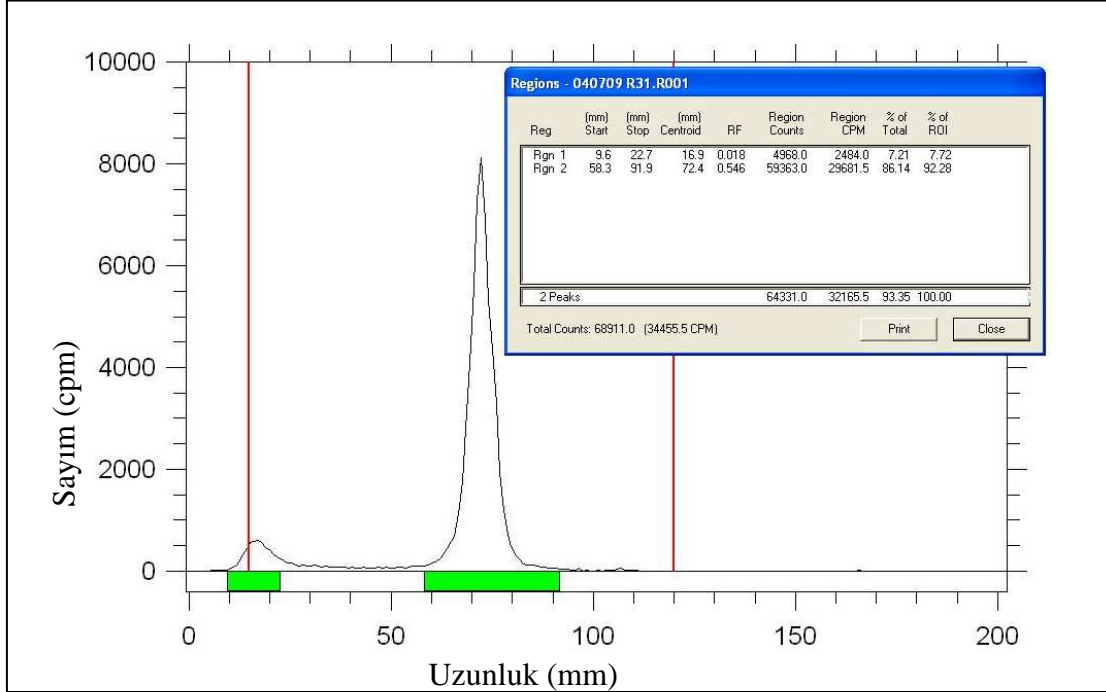
Şekil 1.1. TcNaO₄ radyofarmasötüğünün sistem B ile yapılan analizi (deney no:1)



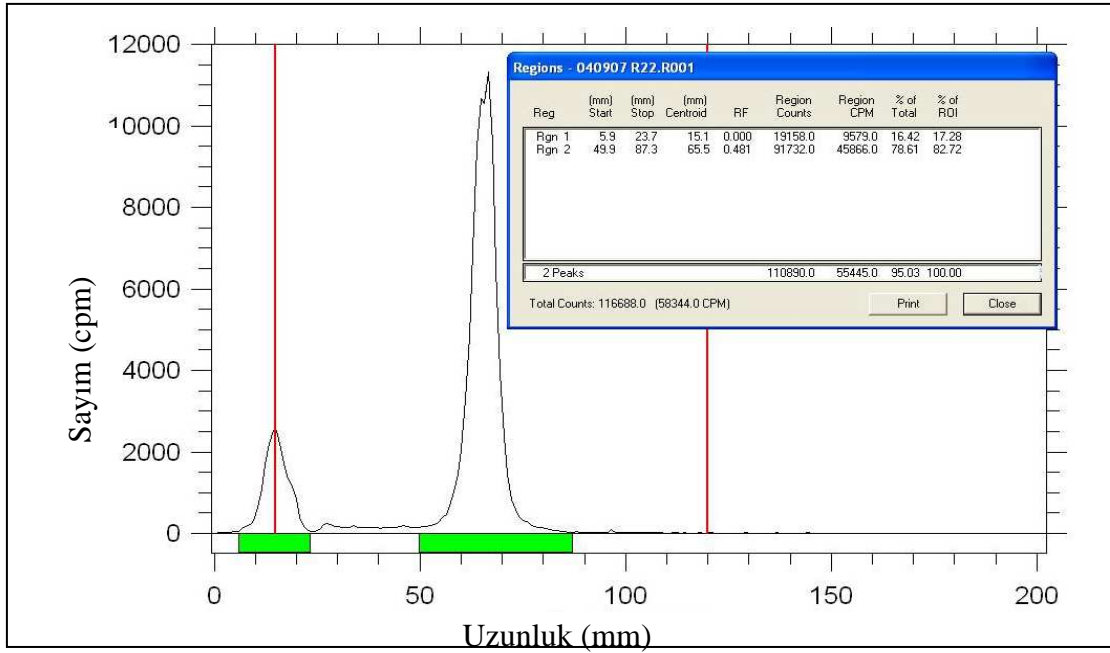
Şekil 1.2. TcNaO₄ radyofarmasötüğünün sistem B ile yapılan analizi (deney no:2)

EK-2. TcNaO₄' ın elektroforez sonuçlarıŞekil 2.1. TcNaO₄ radyofarmasötüğünün sistem D ile yapılan analizi (deney no:2)Şekil 2.2. TcNaO₄ radyofarmasötüğünün sistem D ile yapılan analizi (deney no:3)

EK-3. Tc^{99m} (V) DMSA ince tabaka kromatografisi sonuçları

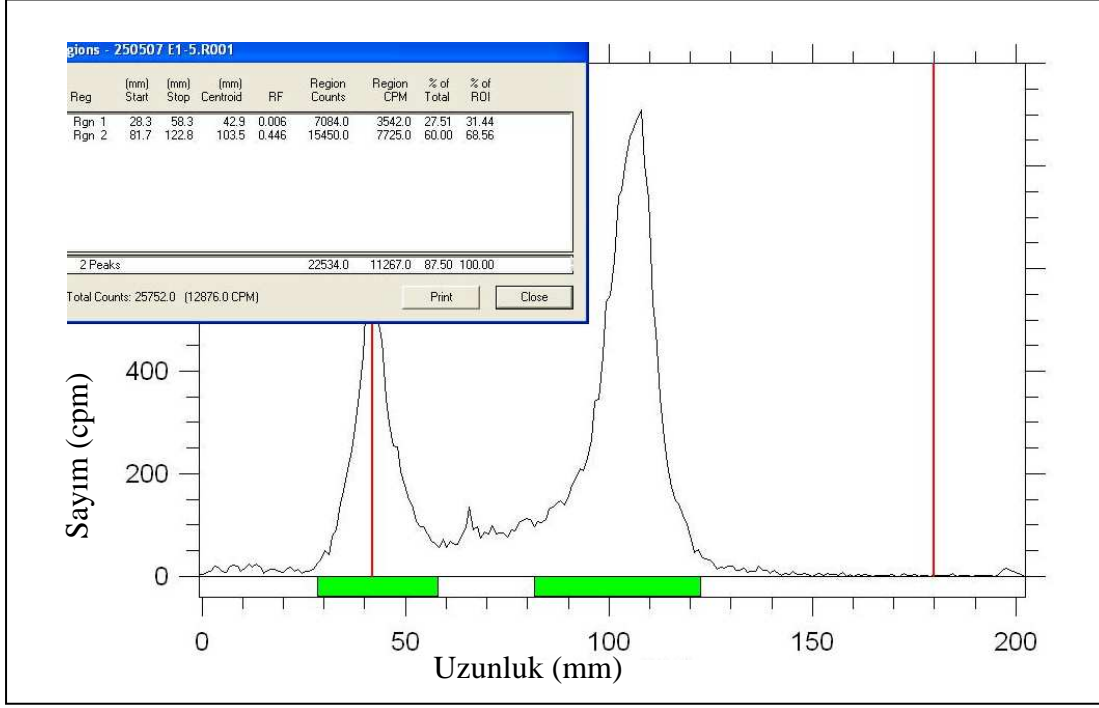


Şekil 3.1. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiğinin sistem C ile yapılan analizi (deney no: 12)

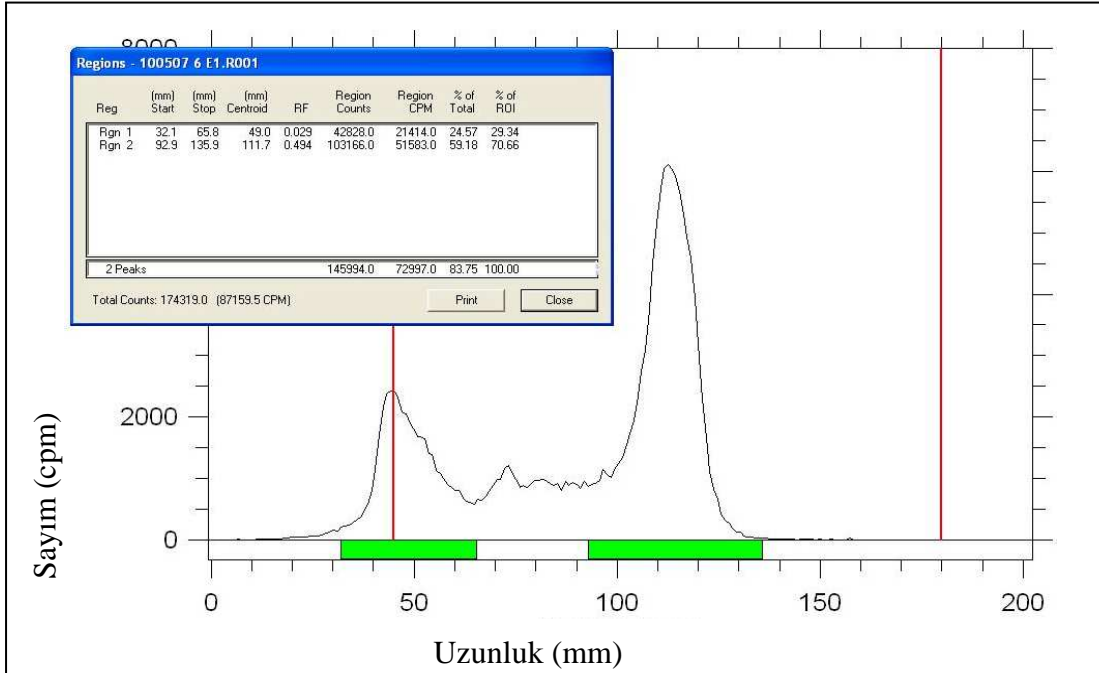


Şekil 3.2. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiğinin sistem C ile yapılan analizi (deney no: 13)

EK-4. Tc^{99m} (V) DMSA elektroforez sonuçları



Şekil 4.1. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiğinin sistem D ile yapılan analizi (deney no: 6)



Şekil 4.2. Tc^{99m} (V) DMSA radyofarmasötiğinin sistem D ile yapılan analizi (deney no: 5)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ŞENSOY, Sinem
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 06.11.1981 Ankara
Medeni Hali : Evli
Telefon : 0 (312) 299 22 10
Faks : 0 (312) 299 22 12
e-mail :scamci@monrol.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Anadolu Üniversitesi/ İşletme (Açık Öğretim)	2007
Lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Mühendisliği	2004
Lise	Yahya Kemal Beyatlı Lisesi	1998

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2005-	Monrol Nükleer Ürünler A.Ş.	Kalite Kontrol Sorumlusu

Yabancı Dil

İngilizce