

151655

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ


151655

KÜKÜRT KOLLOİD' İN ^{99m}Tc ile İŞARETLENMESİ,
KİT FORMÜLASYONU ve KALİTE KONTROLÜ

Kimyager Hanzade METE

FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ



Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şeniz KABAN



Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU



Jüri Üyesi
Prof. Dr. Huriye KUZU

İSTANBUL, 2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	i
AÇIKLAMA LİSTESİ.....	ii
KISALTMA LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÇİZELGE LİSTESİ.....	vi
ÖNSÖZ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. NÜKLEER TIP ve RADYOAKTİVİTE	4
2.1 Nükleer Tıp Tarihi.....	4
2.2 Genel Kavramlar	5
2.3 Radyasyondan Korunma.....	6
2.3.1 Dış Radyasyondan Korunma Yöntemleri.....	7
2.3.1.1 Zaman Kuralı	7
2.3.1.2 Mesafe Kuralı	7
2.3.1.3 Zırhlama Kuralı.....	7
2.3.1.3.1 Alfa-Işınlarının Zırhlanması.....	7
2.3.1.3.2 Beta-Işınlarının Zırhlanması.....	8
2.3.1.3.3 Gama-Işınlarının Zırhlanması	8
2.3.2 İç Radyasyondan Korunma Yöntemleri.....	9
2.3.3 Radyasyon Sınırlamasında Temel Güvenlik Standartları.....	10
3. RADYONÜKLÜDLER ve TEKNESYUM-99m.....	11
3.1 Teknesyum-99m.....	12
3.1.1 Fiziksel Özellikleri.....	12
3.1.2 Kimyasal Özellikleri.....	13
3.1.3 İndirgenme Yöntemleri	14
3.1.4 ⁹⁹ Mo - ^{99m} Tc Jeneratörleri.....	14
3.2 Radyonüklidler ile İşaretleme Yöntemleri.....	16
3.2.1 Teknesyum ile İşaretleme.....	16
3.3 Tıpta En Çok Kullanılan Radyofarmasötikler.....	17

4.	İDEAL RADYOFARMASÖTİK	19
5.	RADYOFARMASÖTİKLERDE YAPILAN KALİTE KONTROLLERİ.....	20
5.1	Radyonüklidik Saflık.....	20
5.2	Radyokimyasal Saflık.....	20
5.2.1	Kağıt Kromatografisi.....	21
5.2.2	Hızlı İnce Tabaka Kromatografisi	21
5.3	Kimyasal Saflık.....	23
5.4	Radyoaktivite Miktar Tayini	23
5.5	Kararlılık.....	24
5.6	Biyodağılım.....	24
5.7	Biyolojik Testler.....	25
6.	^{99m} Tc-KÜKÜRT KOLLOİD ve KARACİĞER	26
6.1	Karaciğer Sintigrafisi.....	26
6.1.1	Karaciğer Sintigrafisinde Kullanılan Belli Başlı Radyofarmasötikler.....	27
6.2	^{99m} Tc-SC.....	27
6.3	Kolloidal Çözeltiler.....	29
6.3.1	Kolloidal Çözeltilerin Hazırlanması.....	29
6.3.1.1	Liyofob Kolloidlerin Pıhtılaşması.....	30
6.3.1.2	Liyofob Kolloidlerin Korunması.....	31
7.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	32
7.1	Materyal	32
7.1.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	32
7.1.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	33
7.2	Yapılan Çalışmalar.....	34
7.2.1	SC'nin Hazırlanması.....	34
7.2.2	SC'nin İşaretlenmesi.....	35
7.3	Analiz Yöntemleri.....	37
7.3.1	Kağıt Kromatografisi.....	37
7.3.2	İnce Tabaka Kromatografisi.....	39
7.3.3	Ortalama Tanecik Büyüklüğü.....	39
7.3.4	Kararlılık.....	40
7.3.4.1	Kullanım Süresinin Belirlenmesi.....	40
7.3.4.2	Raf Ömrünün Belirlenmesi.....	41
8.	DENEYSEL SONUÇLAR.....	42
8.1	Kükürt Kolloid'in İşaretlenmesine Ait Sonuçlar	42
8.1.1	Radyokimyasal Saflık.....	42
8.1.2	Ortalama Tanecik Boyutu.....	58
8.1.3	Kararlılık Sonuçları.....	59

8.1.3.1	Kullanım Süresinin Belirlenmesi.....	59
8.1.3.2	Raf Ömrünün Belirlenmesi.....	62
9.	SONUÇ.....	64
	KAYNAKLAR.....	65
	ÖZGEÇMİŞ.....	70



SİMGE LİSTESİ

A	aktivite
Bq	becquerel
Ci	curie
keV	kilo elektron volt
μm	mikrometre
mCi	millicurie
MeV	milyon elektron volt
^{99}Mo	Molibden-99
nm	nanometre
r	rem
R_f	relatif hareket (relative front)
Sv	sievert
^{99}Tc	Teknesyum-99
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Teknesyum-99m
$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	Teknesyum-99m Perteknetat
^{235}U	Uranyum-235

AÇIKLAMA LİSTESİ

Akromegali	Hastalık ismi.
Aerosol	Bir gaz içerisinde sıvı veya katı partikül süspansiyonu.
Anger kamera	Hall Anger tarafından geliştirilen ilk ve analog kamera.
Billirubin	Kırmızı-sarımsı renkte, safra pigmentlerinden biri.
Billiverdin	Yeşil renkte, safra pigmentlerinden biri olup billirubinin oksidayonu sonucu oluşmaktadır.
Doku penetrasyonu	Dokuya girme, içine işleme miktarı.
Elektron yakalama	Atom çekirdeğinin yakın yörüngedeki bir elektronu yakalayıp yeni bir nüklid oluşturması.
Fagosit	Fagositoz hücresi.
Fagositoz	Katı maddelerin enerji harcanarak hücre içine alınması.
Fizyon	Bölünme.
Füzyon	Çekirdek birleşmesi.
GIS (Gastro intestinal sistem)	Mide barsak sistemi, sindirim sistemi.
Hepatobilier sistem	Karaciğer sistemi.
Hepatosit	Karaciğer hücresi.
İntra pulmoner kanama	Akciğere ilişkin kanama.
İn vivo	Canlı organizmada yapılan.
İn vitro	Labaratuar şartlarında yapılan.
Kolimasyon	Gama kamerayla görüntü alma.
Kontamine	Radyoaktif kirlenme.
Kupffer hücreleri	Karaciğerdeki hücre tipleri.
Lezyon	Vücuttaki organ ya da dokudaki lokalize patolojik değişim.
Lökosit	Beyaz kan hücresi.

Miyokardiyal Perfüzyon	Kalp kaslarındaki kanama.
Perfüzyon	Kanlanma, akım.
Perspeks	Plastik cama benzer madde.
RES (Retikul endotelyal sistem)	Makrofajlardan oluşan sistem.
Rezolüsyon	Çözümleme gücü.
Sintigrafi	Bir radyofarmasötik ya da radyonüklid kullanılarak Gama kamera yardımıyla görüntü alma.
Sistik kanal	Epitel ile çevrili ve içerisinde sıvı veya yarı katı materyal içeren kapalı kavitik şekilde bir kanal.
Şildleme	Zırhlama.
Ventilasyon	Havalandırma, solunum yolu ile O ₂ alma.



KISALTMA LİSTESİ

DMSA	Dimerkaptosüksinik Asit
DTPA	Dietilentriaminpentaasetik Asit
HSA	Human Serum Albumin
HMPAO	Heksametlenpropilaminoksim
ITLC - SG	Silikajel Emdirilmiş İnce Tabaka Kromatografi Kağıdı
IDA	İminodiasetik Asit
MAA	Makro Agregat Albumin
MDP	Metilendifosfanat
MF	Membran Filtrasyonu
MIBI	2-Metoksiizobutilizonitril
PVP	Poilyvinil Prolidon
PYP	Pirofosfat
RES	Retikuloendotelial Sistem
SC	Kükürt Kolloid
TAEK	Türkiye Atom Enerjisi Kurumu

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1	Bazı ^{99m}Tc radyofarmasötikleri ve hedef organları.....	2
Şekil 2.1	Radyasyonun girciliği.....	10
Şekil 3.1	Gama ışını enerjisi ve dedektöre girciliği	12
Şekil 3.2	Deneylede kullanmış olduğumuz, nükleer tıpta pratik kullanıma elverişli, ^{99}Mo - ^{99m}Tc Jeneratörü	17
Şekil 3.3	^{99}Mo - ^{99m}Tc Jeneratörünün iç yapısı.....	18
Şekil 5.1	Deneylede kullanmış olduğumuz kromatografi düzeneği.....	26
Şekil 5.2	Deneylede kullanmış olduğumuz doz kalibratörünün resmi.....	27
Şekil 6.1	Karaciğerin yapısı.....	30
Şekil 7.1	Kükürt Kolloid'in şematik olarak işaretlenmesi.....	41
Şekil 7.2	Radyoaktif maddelerle çalıştığımız ortam	43
Şekil 7.3	Deneylede kullanmış olduğumuz gama sayıcının resmi	47
Şekil 8.1	1.Yöntemin, aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	50
Şekil 8.2	1.Yöntemin, metanol (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	51
Şekil 8.3	1.Yöntemin, aseton (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	52
Şekil 8.4	1.Yöntemin, aseton (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	53
Şekil 8.5	1.Yöntemin, metanol (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	54
Şekil 8.6	1.Yöntemin, metanol (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	55
Şekil 8.7	1.Yöntemin, NaCl (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	56
Şekil 8.8	1.Yöntemin, NaCl (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	57
Şekil 8.9	1.Yöntemin, NaCl (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	58
Şekil 8.10	1.Yöntemin, farklı HCl konsantrasyonları ile değişen verim grafiği	61
Şekil 8.11	2.Yöntemin, aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	62
Şekil 8.12	2.Yöntemin, metanol (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği.....	63
Şekil 8.13	2.Yöntem ile elde edilen $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'in ortalama tanecik boyutu analiz grafiği.....	64
Şekil 8.14	1.Yönteme göre hazırlanan $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'in işaretleme veriminin zamanla değişimi.....	66
Şekil 8.15	2.Yönteme göre hazırlanan $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'in işaretleme veriminin zamanla değişimi.....	67
Şekil 8.16	Raf ömrünün 1.Yönteme göre $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'in işaretleme verimi üzerine etkisi.....	68
Şekil 8.17	Raf ömrünün 2.Yönteme göre $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'in işaretleme verimi üzerine etkisi.....	69

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1	Organizma ve bazı organlar için izin verilen doz miktarları.....	11
Çizelge 3.1	Teknesyumun fiziksel özellikleri.....	15
Çizelge 6.1	Kolloidal radyofarmasötiklerde tanecik büyüklüğü.....	33
Çizelge 8.1	1.Yöntemin, aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	50
Çizelge 8.2	1.Yöntemin, metanol (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	51
Çizelge 8.3	1.Yöntemin, aseton (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	52
Çizelge 8.4	1.Yöntemin, aseton (ITLC)hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	53
Çizelge 8.5	1.Yöntemin, metanol (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	54
Çizelge 8.6	1.Yöntemin, metanol (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	55
Çizelge 8.7	1.Yöntemin, NaCl (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	56
Çizelge 8.8	1.Yöntemin, NaCl (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	57
Çizelge 8.9	1.Yöntemin, NaCl (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı.....	58
Çizelge 8.10	1.Yöntemin, 1N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim sonuçları.....	59
Çizelge 8.11	1.Yöntemin, 2N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim sonuçları.....	59
Çizelge 8.12	1.Yöntemin, 4N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim sonuçları.....	60
Çizelge 8.13	1.Yöntemin, 6N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçları.....	60
Çizelge 8.14	1.Yöntemin, 8N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim sonuçları.....	61
Çizelge 8.15	2.Yöntemin, aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçlar.....	62
Çizelge 8.16	2.Yöntemin, metanol (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçlar.....	63
Çizelge 8.17	2.Yöntem ile elde edilen ^{99m} Tc-SC'in ortalama tanecik boyutu verileri.....	65
Çizelge 8.18	1.Yöntem ile elde edilen ^{99m} Tc-SC'in işaretleme veriminin zamana bağlı değişimi.....	66
Çizelge 8.19	2.Yöntem ile elde edilen ^{99m} Tc-SC'in işaretleme veriminin zamana bağlı değişimi.....	67
Çizelge 8.20	Raf ömrünün 1.Yönteme göre ^{99m} Tc-SC'in işaretleme verim sonuçları.....	68
Çizelge 8.21	Raf ömrünün 2.Yönteme göre ^{99m} Tc-SC'in işaretleme verim sonuçları.....	69

ÖNSÖZ

Çalışmalarım esnasında yapıcı eleştirileri ile yol gösteren, yardım ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Şeniz KABAN'a çok teşekkür ederim. Bu çalışmanın belirlenmesinde ve deney ortamının sağlanmasında yardımcı olan, çalışmam boyunca ilgi ve moral desteğini eksik etmeyen Sayın Dr.A.Fadıl AKGÜN'e içten teşekkürlerimi sunarım. Nükleer tıpta kullanılan birçok radyoizotop ve soğuk kit üretiminin ülkemizde gerçekleştirilmesi amacıyla kurulan, tecrübeli uzman kadro ve modern altyapısı ile ülkemize hizmet vermekte olan ÇNAEM Radyoizotop ve Radyofarmasötik çalışanlarına gösterdikleri maddi ve manevi destekten dolayı çok teşekkür ederim. Nükleer Tıp hakkında verdiği bilgiler ve araştırmam sırasındaki yardımlarından dolayı Prof.Dr. Hikmet BAYHAN'a teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında bana yardımlarını esirgemeyip, hep destek olan ailem ve arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Radyokolloidler, nükleer tıpta tanı ve tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Bu çalışmada, karaciğer, dalak ve kemik iliği sintigrafileri uygulamalarında yaygın olarak kullanılan, radyokolloidlerden ^{99m}Tc -Kükürt Kolloid, jelatin stabilizatörü kullanılarak hazırlanmış ve hazırlanan radyokolloidin özellikleri incelenmiştir. Teknesyum-99m Kükürt Kolloid'in tanecik büyüklüğünü tanımlamak için "Düşük Açılı Yumuşak Saçılmalı Lazer Monokromatik Lazer Tekniği" kullanılmış ve bu teknikle yapılan analizlerde, radyokolloid taneciklerinin tamamının $1.25\ \mu\text{m}$ 'den küçük ve çoğunluğunun $0.40-0.65\ \mu\text{m}$ arasında olduğu bulunmuştur. Hazırlanan radyofarmasötüğün, radyokimyasal saflığı kağıt ve hızlı ince tabaka kromatografisi (ITLC) kullanılarak $\%99,5\pm 0,3$ olarak bulunmuş ve nükleer tıp çalışmaları için aranılan özelliklere uygun olduğu görülmüştür. Kükürt Kolloid çözeltisinin kararlılığı, oda sıcaklığında bir radyofarmasötik kiti halinde Teknesyum-99m Kükürt Kolloid'in hazırlanması ile başarıyla sağlanmış ve kitin 3 ay süresince kararlılığını koruduğu ispatlanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Teknesyum-99m Kükürt Kolloid, Radyokimyasal Saflık, Kararlılık, Radyokolloidal Tanecik Büyüklük Analizi, Düşük Açılı Yumuşak Saçılmalı Monokromatik Lazer Tekniği.

ABSTRACT

Radiocolloids have been used for diagnosis and therapy in nuclear medicine. In this study, Technetium-99m Sulfur Colloid, which is widely used as radiocolloid in the application of liver, spleen and bone marrow scintigraphies has been prepared by using gelatin stabilizer and its properties were studied. "Low Angle Laser Light Scattering Monochromatic Laser Technique" was used to determine the Technetium-99m Sulfur Colloid's particle size, and according to the analysis results which were determined with this technique; its all particle size was found to be smaller than 1.25 μm and ranging between 0.40-0.65 μm . Radiochemical purity of this radiocolloid was found as $99,5 \pm 0,3 \%$ by using paper and instant thin layer chromatography techniques. This indicates that Technetium-99m Sulfur Colloid can be used in nuclear medicine research. The stability of Sulfur Colloid solution was achieved at the room temperature for its preparation as Technetium-99m Sulfur Colloid radiopharmaceutical kit and was proved to be stable for 3 months duration.

Keywords: Technetium - 99m Sulfur Colloid, Liver, Spleen and Narrow Scintigraphies, Radiochemical Purity, Stability, Radiocolloid Particle Size Determination, Low Angle Laser Light Scattering Mastersizer Technique.

1. GİRİŞ

Biyolojik, kimyasal ve fiziksel açıdan insan vücuduna uygulamaya elverişli, nükleer tıpta, değişik türlerdeki hastalıkların tedavisi ve tanısında kullanılan radyoaktif element ya da bu elementlerin uygun bileşenlerle işaretlenmiş yapılarına radyofarmasötik adı verilmektedir.

Radyofarmasötiğin kalite kontrolü, hastanın alacağı radyasyon dozu, görüntü kalitesi ve tanısal bilgi açısından çok önemlidir. Radyokimyasal safsızlık hastada hazırlanan radyofarmasötik ile aynı dağılımı göstermez, görüntü kalitesi azalır, radyoaktivitenin beklenmeyen dağılımı hekime yorum zorluğu çıkarmaktadır.

Radyoizotoplar, aynı kimyasal elementin çekirdekleri kararsız ve kendiliğinden alfa, beta veya gama ışınları salımı yoluyla enerji açığa çıkaran, farklı atom kütleli türlerinden her biridir. Bütün kimyasal elementlerin bir ya da daha çok radyoizotopu vardır. Örneğin en hafif element olan hidrojenin, kütle sayıları 1, 2 ve 3 olan üç izotopundan ikisi kararlı iken hidrojen-3 (trityum) ise kararsız yani radyoaktiftir. Çeşitli elementlerin 1000'den çok radyoizotopu bilinmektedir. Bunlardan yaklaşık 50'si doğada bulunurken, diğerleri ise çekirdek tepkimeleri sonucunda doğrudan elde edilen yapay ürünler ya da bu ürünlerin radyoaktif bozunumu yoluyla dolaylı biçimde hazırlanan yapay izotoplardır.

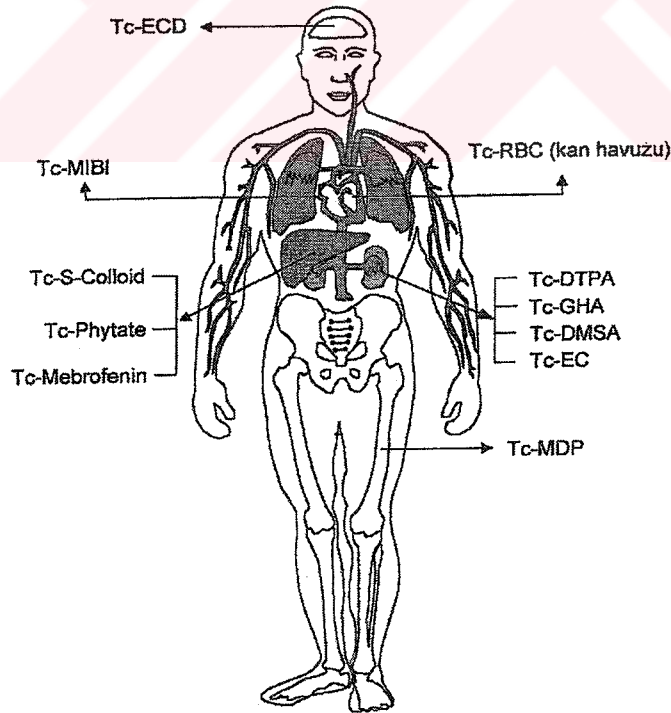
Radyoizotopların pek çok yararlı kullanım alanları vardır. Örneğin; kobalt-60 kanserin ilerlemesini önlemek amacıyla yaygın biçimde kullanılan bir ışınım kaynağıdır. Diğer radyoizotoplardan ise tanı amacıyla ve metabolizma süreçlerine ilişkin araştırmalarda izleyici olarak yararlanılmaktadır.

Bir radyoizotop, kararlı elementine çok az miktarda katıldığında normal bir izotopun kimyasal davranışlarının aynısını gösterirken öte yandan bir Geiger Sayacı ya da başka bir tanılama aygıtıyla izlenebilmektedir. Radyoaktif iyot-131 izotopu beyindeki urların yerlerinin saptanmasında, kalp atım hacminin ölçülmesinde, karaciğer ve tiroit bezlerinin işlevlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Tıpta şeker hastalığı, gut, kansızlık ve akromegali gibi metabolizma düzensizliklerinin incelenmesinde yararlanılan bir başka önemli radyoizotop da karbon-14'tür.

Ayrıca, endüstride de metal ve plastik levhaların kalınlıklarının ölçülmesinde, çeşitli türde radyoizotoplardan yararlanılmaktadır. İncelenen malzemenin içine işleyen ışımının şiddeti, malzemenin kalınlığını duyarlı olarak göstermektedir. Radyoizotoplar ayrıca, üretilen metal parçalarının yapılarındaki kusurların incelenmesinde yararlanan büyük X-ışını makinelerinin yerine de kullanılabilir. Bazı radyoizotoplar, örneğin plütonyum-238, kalp pillerinde ya da uzay araçlarında küçük hacimli elektrik enerjisi kaynağı olarak da kullanılmaktadır. Bu tür uygulamalarda radyoizotopun bozunumu sonucunda oluşan ısı, termoelektrik bağlantı devreleri ya da benzeri aygıtlar aracılığıyla elektriğe dönüştürülmektedir.

Nükleer tıpta tanı amacıyla kullanılan radyoizotoplar içinde, fiziksel özelliklerinin üstünlüğü nedeniyle Tc-99m radyoizotopu ve bunun işaretli radyofarmasötikleri, geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Bu nedenle, birçok bileşiğin Tc-99m ile işaretlenebilmesi için dünyanın büyük merkezlerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Nükleer tıp' ta tanı amacı ile rutin olarak kullanılmakta olan Tc-99m radyofarmasötikleri, Şekil 1.1'de gösterilmiştir. Bunlar kullanıma hazır liyofilize kitlerin Tc-99m ile işaretlenmesiyle hazırlanmaktadır.



Şekil 1.1 Bazı ^{99m}Tc radyofarmasötikleri ve hedef organları (Sivaprasad, 2004).

Nükleer tıpta ideal bir radyofarmasötik olan Tc-99m Kükürt Kolloid, özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliği kanseri tanısında oldukça fazla kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda sintigrafide son derece önemli olan Tc-99m Kükürt Kolloid radyofarmasötiğinin hazırlanması ve kararlılığının sağlanması hedeflenmiştir. Bu nedenle, yaptığımız deneysel ve ölçümsel çalışmalar sonucunda Tc-99m Kükürt Kolloid kitinin hazırlanıp kalite kontrolünün yapılmasıyla, bu kitin ülkemizde de üretilir hale geçmesinin sağlanması ve böylece ülke ekonomisine oldukça büyük bir katkıda bulunulmak amaçlanmıştır.



2. NÜKLEER TIP ve RADYOAKTİVİTE

2.1 Nükleer Tıp Tarihi

Nükleer tıp, çok yönlü ve karmaşık bir geçmişe sahiptir ve kökeni bir çok bilimsel buluşa dayanmaktadır. Bu buluşların içinde en dikkate değer olanı 1895 yılında X-ışınlarının ve 1934 yılında da “yapay radyoaktivite” nin keşfidir. Yapay radyoaktivitenin ilk klinik uygulaması, 1937 yılında Berkeley’deki Kaliforniya Üniversitesi’nde bir lösemi hastasının tedavi edilmesi ile gerçekleşmiştir.

1946 yılında bir tiroit kanseri hastasının radyoaktif iyot kullanılarak tedavi edilmesiyle hastalığın tamamen ortadan kalkması olayı, nükleer tıbbın dönüm noktasını oluşturmuş ve bu nükleer tıbbın başlangıcı sayılabilir. Bununla birlikte, nükleer ilaçların yaygın bir şekilde kullanımı 1950’li yıllardan itibaren başlamıştır.

Radyoaktif iyodun kullanımı ile tiroit hastalığının teşhisi ve tiroit fonksiyonlarının ölçümünde artış olmuş ve radyoaktif iyodun önemi şüphe götürmez bir hal almıştır. Eşzamanlı olarak, hipertiroit hastalarının tedavisinde radyoaktif ilaçlar daha ziyade fizikçiler tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Nükleer tıp, hastalık teşhis ilaçlarında da çarpıcı bir hamle yapmıştır. Ayrıca, radyofarmasötikler ile hastalıkların tedavi edilebilmesi ve teşhis aşamasında alınan görüntüler büyük önem kazanmıştır.

Altmışlı yılların ortalarında ve takip eden yıllarda nükleer ilaçlardaki gelişmelerle nükleer tıp, olağanüstülükten çıkıp uzmanlık disiplini olmuştur. Nükleer ilaç teknolojisindeki ve kullanılan aletlerin yapıldığı sektördeki ilerlemeler nükleer tıptaki gelişmelerde önemli gelişmelerin olmasına neden olmuştur.

1970’li yıllarda vücuttaki birçok organ, örneğin, karaciğer, dalak ve beyindeki tümör yerleşmeleri radyoaktif ilaçlarla görüntülenmiş ve gastrointestinal izleme çalışmaları yapılmıştır.

1980’lerde, radyofarmasötiklerin kullanımıyla kalp hastalıkları gibi tehlikeli hastalıkların teşhisi yapılmış, nükleer tıp kameraları ile bilgisayarlarında gelişmeler olmuştur.

Bugün, vücuttaki her organ sistemi ile ilgili prosedürle alınamayan bilgiler, yaklaşık 100 civarında farklı nükleer ilaç kullanılmak suretiyle alınabilmektedir. Nükleer tıp, hasta bakımının ayrılmaz bir parçasıdır ve tıp biliminin teşhis ile tedavi araçlarında önemli bir uzmanlık alanıdır.

2.2 Genel Kavramlar

Radyofarmasötik, bileşiminde radyoaktif çekirdek içeren, nükleer tıpta tanı ve tedavi amaçlı kullanılmak üzere hazırlanan; organik veya anorganik maddelere radyofarmasötik genel adı verilmektedir.

Radyofarmasi ise; radyofarmasötiklerin yapımı, kontrolü ve uygulanmaları ile uğraşan bilim dalıdır (Ünak ve Kırılmaz, 1997). α - ya da β - radyasyonu yayan radyofarmasötikler teşhis amaçlı, sadece γ - ışını yayan radyofarmasötikler ise, tanı amaçlı olarak kullanılmaktadırlar. Pratik olarak ifade edilirse; radyofarmasötiklerin %5'i tedavi, %95'i ise tanı amaçlı olarak görev almaktadır (Kowalsky, 1987).

Diğer ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötiklerde de tüm kalite kontrol denemeleri yapılmaktadır (Demir, 2000). Radyoaktif bir elementin tek başına bir radyofarmasötik olarak davranmasının yanı sıra, radyoaktif bir element ile bağlanmış bir bileşik te bir radyofarmasötik görevini üstlenmektedir.

Radyoaktivite, kararsız atom çekirdeklerinin dışarıdan enerji almaksızın kendiliğinden parçalanarak, elektromagnetik radyasyonlar yayınlamak suretiyle başka atom çekirdeklerine dönüşmesine radyoaktivite ya da radyoaktif parçalanma denilmektedir. Radyoaktivite, kontrol edilemeyen bir olaydır; yavaşlatılamaz veya durdurulamaz. Yani zayıflayan bir tempo ile tükeninceye kadar sürmektedir (Yaşar vd., 2002). Başka bir deyişle, radyoaktivite bazı madde türlerinin kendiliğinden enerji ve atom altı parçacıklar salması olarak da tanımlanabilmektedir. Çeşitli radyoaktivite tipleri vardır. Bir radyonüklid; alfa- , beta- ve gama- ışınlarının tümünü yayabileceği gibi bunlardan birisini ya da en az ikisini de yayabilir. Orijinal radyonüklide ana nüklid, bozunma sonucu oluşan radyonüklide ise ürün nüklid adı verilmektedir. Ayrıca, oluşan ürün nüklid de bozunarak başka radyonüklidleri meydana getirebilmektedir (Wolf, 1981).

Fiziksel Yarı Ömür (t_f veya $t_{1/2}$), belli bir zaman başlangıcındaki radyoaktif atomların yarısının parçalanması için geçen süre olarak tanımlanmaktadır.

Biyolojik Yarı Ömür (t_b), bir maddenin yarısının, normal yollarla vücuttan atılması için geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik yarı ömür için geçen sürenin, maddenin radyoaktif ve kararlı hali için aynı olduğu ifade edilmektedir.

Efektif Yarı Ömür (t_e), fiziksel ve biyolojik yarı ömür göz önünde bulundurulduğunda doku tarafından absorbe edilen radyasyonun herhangi bir t anındaki miktarını belirlemektedir (Sorenson ve Phelps, 1987).

Ci (curie), 1 saniyede 3.7×10^{10} parçalanma yapan radyoaktif madde miktarının aktivitesidir. Kullanılan alt birimleri: mCi (millicurie) ve μ Ci (mikrocurie)'dir.

Bq (becquerel), 1 saniyede 1 parçalanma yapan aktivite miktarıdır (Yaşar vd., 2002).

$$3.7 \times 10^{10} \text{ Bq} = 1 \text{ Ci}$$

2.3 Radyasyondan Korunma

Radyasyondan korunmanın hedefi, radyasyona maruz kalmayı gerektiren faaliyetlerde, ışınlamalardan meydana gelebilecek zarar verici etkilerden kişilerin, çocukların, tüm insan neslinin korunmasını sağlamaktır (Yaşar vd., 2002).

Radyasyon uygulamalarında, uluslararası radyasyon korunma kuruluşlarının belirlediği prensipler temel olarak alınmakta olup bunlara "ALARA PRENSİPLERİ" adı verilmektedir. ALARA, "as low as reasonably achievable" nin kısaltması olup, uygulanabilir en makul düşük doz anlamına gelmektedir. Yani radyasyonla çalışmayı gerektiren ve bunun sonucunda net bir fayda sağlayacağı kesinleşen durumlarda ekonomik ve sosyal faktörler göz önünde bulundurularak bütün radyasyon ışınlamalarının mümkün olan en alt düzeyde tutulması ALARA prensibi olarak tanımlanmıştır (Demir, 2000).

Bu prensiplerde etkin olan faktörler:

1. Radyasyonun cinsi
2. Radyasyonun miktarı
3. Radyasyonun verilme sürati
4. Radyasyona maruz kalan vücut kısmı veya dokusunun cinsi ve yeri

5. Radyasyona maruz kalan yüzeyin genişliği' dir (Chilton, 1986).

Radyasyondan korunma, “Dış Radyasyondan Korunma Yöntemleri” ve “İç Radyasyondan Korunma Yöntemleri” olmak üzere başlıca iki ana başlık altında toplanmaktadır.

2.3.1 Dış Radyasyondan Korunma Yöntemleri

Dış radyasyon tehlikelerine karşı korunma yöntemlerinde, radyasyon kaynaklarından alınan radyasyon dozlarının, temel radyasyon korunması standartları ile öngörülen sınırlar dahilinde tutulmaları için uzaklık, zaman ve zırhlama olmak üzere üç fiziksel korunma yönteminden yararlanılmaktadır (Yaşar vd., 2002).

2.3.1.1 Zaman Kuralı

Radyoaktif madde veya radyasyon cihazlarının yanında gerektiğinden fazla sürede kalmamaktır. Radyasyonla yapılan işlemlerde doz ile zaman arasındaki ilişki: **Doz = Doz Hızı x Zaman** olarak verilmektedir. Çalışma zamanı kısaltıldığında alınan dozun azalacağı açıktır.

2.3.1.2 Mesafe Kuralı

Radyoaktif madde veya radyasyon cihazlarıyla çalışırken mümkün olduğunca uzakta durmak. Bir radyasyon alanının şiddeti, kaynağa olan uzaklık arttıkça azalır. Kişilerin maruz kaldığı radyasyon şiddeti, radyasyon kaynağına yeteri kadar uzak durularak, istenildiği kadar azaltılabilmektedir. Mesafe kuralı: $I_1/I_2=d_2^2/d_1^2$ şeklinde ifade edilmekte olup, **d**: mesafe, **I**: şiddet 'tir.

2.3.1.3 Zırhlama Kuralı

Radyoaktif madde veya radyasyon cihazlarıyla çalışırken araya zırhlama maddesi koymaktır.

2.3.1.3.1 Alfa-Işınlarının Zırhlanması

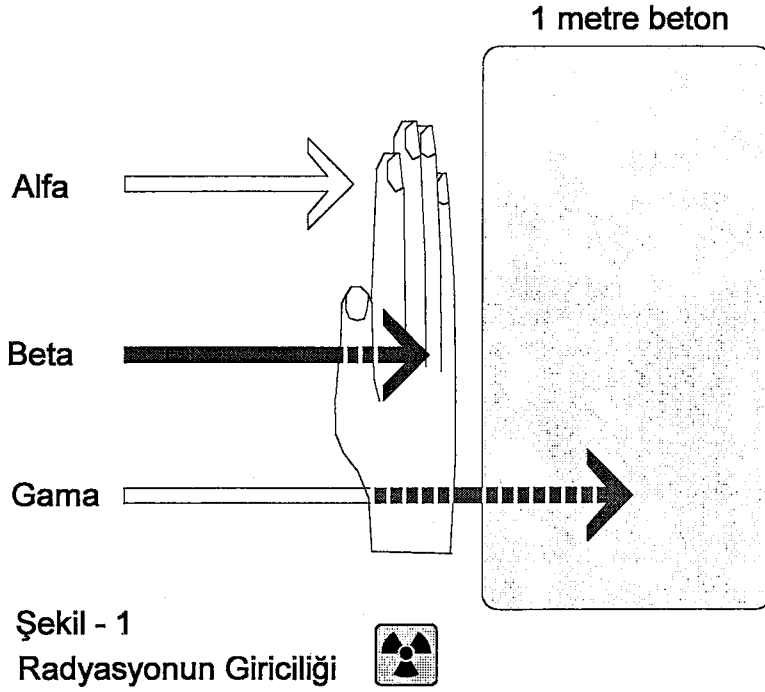
Alfa-ışınları; yüklü helyum çekirdekleridir. Bu ışınların madde içindeki erişme uzaklıkları çok kısadır. Bu nedenle zırhlanmaları çok kolaydır. Alfa-ışınları, bir kağıt ya da 0.5 mm kalınlığında bir alüminyum varakla durdurulabilir. Cilt, labaratuvar önlüğü ve giysiler alfa-ışınları için birebir zırh maddeleridir.

2.3.1.3.2 Beta-Işınlarının Zırhlanması

Beta-ışınları, alfa-ışınlarından daha giricidir. Hızları alfa-ışınlarından daha fazladır. Cilt ve giysiler beta-ışınlarını zırhlamada yetersiz kalmaktadır. Atom numarası büyük olan maddeler, beta-ışınları için iyi bir zırh maddesidirler. Ancak, bu etkileşmeler sonucunda X-ışınları oluşmaktadır. Meydana gelen X-ışını miktarı, maddenin atom numarasının karesi ile doğru orantılı olduğundan, atom numarası büyüdükçe meydana gelecek X-ışını miktarı da artacaktır. Bu nedenle düşük atom numaralı malzemeler tercih edilmektedir. Alüminyum, beta ışınları için ideal bir zırh malzemesidir. Kauçuk, plastik, cam perspeks gibi maddeler de beta ışınlarının zırhlanmasında kullanılmaktadır.

2.3.1.3.3. Gama-Işınlarının Zırhlanması

Gama-ışınları enerjileri ve giricilikleri çok yüksek olan ışınlardır. X- ve gama-ışınlarının zırhlanmaları aynıdır. Kurşun, demir ve beton, X- ve gama-ışınlarının zırhlanmalarında en çok kullanılan zırh malzemeleridir.



Şekil 2.1 Radyasyonun girciliği (Özerden, 1986)

2.3.2 İç Radyasyondan Korunma Yöntemleri

Radyoaktif maddeler, vücudumuza solunum ve ağız yoluyla girmektedirler. Vücudumuzdaki çatlaklar, yara ve çizikler de radyoaktif maddeleri kolaylıkla vücudumuza taşıyabilirler. Bu nedenle açık radyoaktif kaynaklarla çalışırken son derece dikkatli olunmalı , gerekli tüm önlemler alınmalıdır. Vücudumuza giren radyoaktif maddeler, kan yoluyla çeşitli organlara taşınmakta ve kritik bir organa yerleşerek iç ışınlamaya neden olabilmektedirler. Örneğin; I-131'in tiroide, Rn-222'nin ise akciğerlere yerleşmek suretiyle organa, dokulara ve yakın çevresine zarar verdikleri belirtilmektedir.

Radyoaktif maddelerle çalışırken kontamine olmuş yerlerde çalışılmamalı ve çalışma süresi sınırlandırılmalıdır. Eğer bu gibi yerlerde çalışma yapılması zorunlu ise radyoaktif parçacıkların solunum yolu ile vücuda girmesini önlemek amacıyla içinde filtreler bulunan maskeler kullanılmalıdır. Ayrıca temiz hava sağlayacak solunum cihazları ve koruyucu giysileri de kullanmakta büyük fayda vardır.

Kirlenen yüzeylerin ise, kirliliğin dağılmasını önlemek amacıyla işaretlenmesi ve ılık su gibi uygun bir temizlik malzemesiyle temizlenmesi gerekmektedir.

2.3.3 Radyasyon Sınırlamasında Temel Güvenlik Standartları

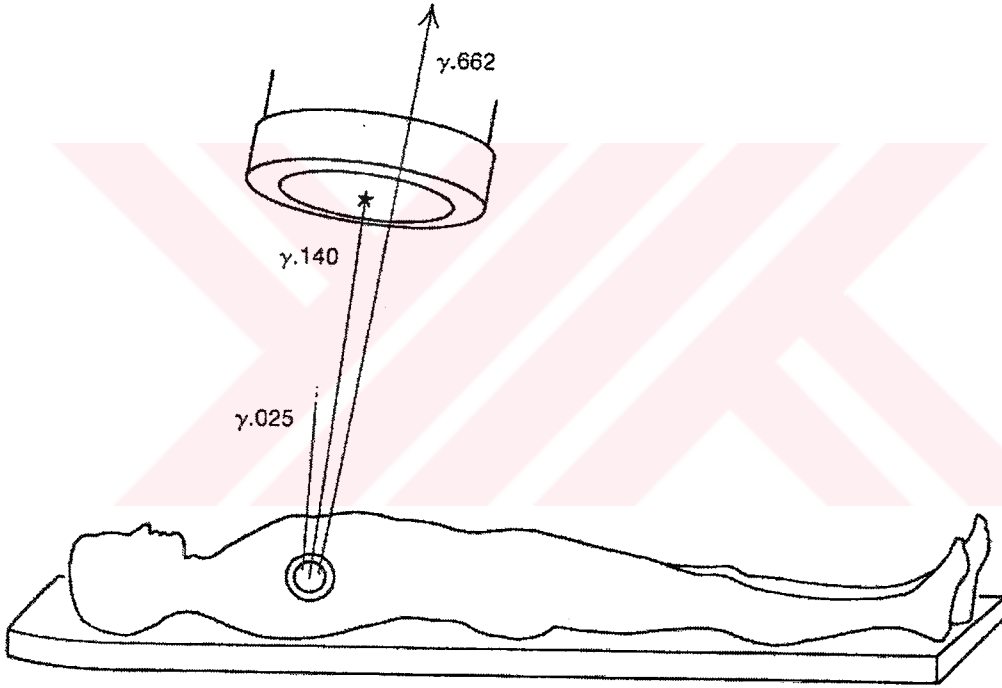
TAEK Radyasyon Güvenliği Yönetmeliğine ve uluslararası standartlara göre, radyasyon görevlileri ve toplum üyesi kişiler için belirlenen yıllık doz sınırları Çizelge 2.1'de verilmektedir.

Çizelge 2.1 Organizma ve bazı organlar için izin verilen doz miktarları (Yaşar, 2002)

Organ / Doku	Radyasyon Görevlileri İçin Maks. Müsaade Edilen Yıllık Doz Sınırları	Toplum Üyesi Kişiler İçin Yıllık Doz Sınırları	Radyasyon Görevlileri İçin Maksimum Müsaade Edilen Ardışık Beş Yıllık Doz Sınırları	Toplum Üyesi Kişiler İçin Ardışık Beş Yıllık Doz Sınırları
Bütün Vücut	50 mSv / yıl	5 mSv / yıl	20 mSv / yıl	1 mSv / yıl
Gonadlar ve Kırmızı Kemik İliği	50 mSv / yıl	5 mSv / yıl	20 mSv / yıl	1 mSv / yıl
Cilt, Kemikler ve Tiroid	300 mSv / yıl	30 mSv / yıl	120 mSv / yıl	6 mSv / yıl
Ayaklar, Bacaklar, Kollar, Eller	500 mSv / yıl	50 mSv / yıl	200 mSv / yıl	10 mSv / yıl
Diğer Herhangi Bir Tek Organ	150 mSv / yıl	15 mSv / yıl	60 mSv / yıl	3 mSv / yıl

3. RADYONÜKLİDLER ve TEKNESYUM-99m

Kısa yarı ömürlü, kararlı olmayan çekirdeklerdir (Rhodes ve Croft, 1978). Biyolojik işaretleyici olup, ya tek başlarına ya da başka yapılarla birleşerek nükleer tıpta teşhis ya da çoğunlukla tanı amaçlı kullanılmaktadırlar. Gama kamerayla en iyi görüntü sağlayacak bir radyonüklidin enerjisi 80-400 keV arasında olmalı ve bunun yanı sıra yaydığı radyasyon cinsi mono yani tek, kesikli gama-ışını olmalıdır. Çünkü alfa- ve beta- ışınlarını içermesi, tanı amaçlı kullanılacak bir radyonüklidden istenilmeyen bir özelliktir.



Şekil 3.1 Gama ışını enerjisi ve dedektöre giriciliği (Rhodes ve Croft, 1978)

Enerjisi 25 keV olan ^{125}I 'de olduğu gibi yaydığı gama-enerjisi düşük olan bir radyonüklid ile çalışıldığını varsayarsak, yaydıkları gama-ışını dedektöre ulaşmadan yarı yolda kalacak ve görüntü oluşamayacaktır. Şayet, çalışılan radyonüklidin yaydığı ışının enerjisi ^{137}Cs 'da olduğu gibi 662 keV ise bu durumda yayılan gama-ışınlarının çoğu dedektör tarafından soğurulmadan sapacak ve görüntü meydana gelemeyecektir. Yayılan gama-ışının enerjisi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'de olduğu gibi 140 keV'lik bir değerde ise, dedektördeki kristaller tarafından ışının tümü absorbe edilip, tanı için iyi bir görüntü elde edilmiş olacaktır. Nükleer tıpta

kullanılan radyonüklidlerin hepsi insan yapımı olup, aktif hale getirilmeleri 1) Nükleer Reaktör, 2) Siklotron ve 3) Radyonüklid Jeneratörler olmak üzere üç farklı yöntem ile gerçekleştirilmektedir. Nükleer tıpta en çok kullanılan radyonüklidler: talyum-201, iyot-131, iyot-123, teknesyum-99m, indiyum-111, galyum-67, selenyum-75, ksenon-133'tür (Lamb ve Kramer, 1983).

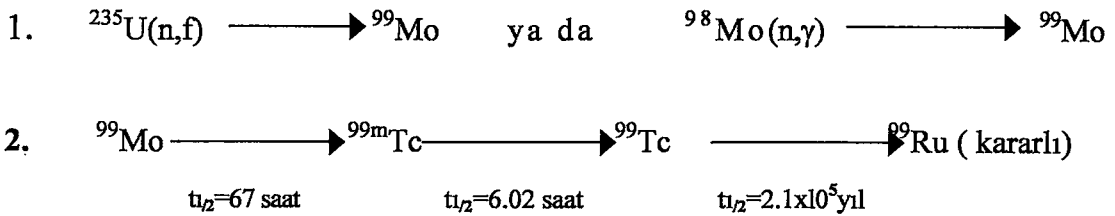
3.1 Teknesyum-99m

Günümüzde Tc-99m, nükleer tıpta oldukça fazla kullanılmaktadır. Tc-99m, nükleer karakteristiklerinin mükemmel olması nedeniyle tıbbi uygulamalarda oldukça fazla tercih edilmektedir.

3.1.1 Fiziksel Özellikleri

Teknesyumun atom numarası 43'tür. 1937'de İtalya'da Perrier ve Segre tarafından ışınlandırılmış molibden içinde keşfedilmiştir. Teknesyum adı Yunanca'da suni anlamına gelen "technetos" kelimesinden esinlenerek İtalyan bilim adamları tarafından konulmuştur. Tabiatta doğal olarak bulunmamaktadır. Nükleer reaktörde üretilmekte ve 14 izotopu bulunmaktadır. Suni olarak üretilen bu 14 izotopun hepsi radyoaktiftir. ^{235}U fisyonundan ^{99}Mo oluşurken, ^{99}Mo radyoaktif bozunma ile önce $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'a, sonra ^{99}Tc 'a ve daha sonra kararlı bir element olan ^{99}Ru 'a dönüşmektedir.

Tüm bu dönüşümler aşağıda belirtilmektedir:



$^{99\text{m}}\text{Tc}$, fiziksel özellikleri nedeniyle nükleer tıpta teşhis amacıyla kullanılan radyoizotopların en idealidir. Fiziksel yarı ömrü 6.02 saattir. İzomerik geçiş ile ^{99}Tc 'a dönüşmekte ve bu dönüşüm esnasında sadece γ -ışını yaymaktadır. Enerjisi 140 keV olan tek bir gama-fotonuna sahiptir. β^- yayınlamadığı ve kısa yarı ömürlü olduğu için hastaya millikurilerce (mCi)

radioaktivite verilmesine rağmen, hastanın maruz kaldığı radyasyon oldukça düşük olmaktadır. Monokromatik 140 keV'luk fotonlar algılanıp kaydedilmekte ve rezolüsyonu yüksek, oldukça kaliteli görüntüler elde edilmektedir (Cobble vd.,1952). Teknesyumun fiziksel özellikleri Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Teknesyumun fiziksel özellikleri (Peacock, 1973)

ÖZELLİK	DEĞER
ERİME NOKTASI	2250 ±50°
YOĞUNLUK	11.50 g/cm ³
ATOMİK KÜTLE	98.913 (kütle spektrofotometrik)
TEMEL HAL (elektronik konfigürasyonu)	4s ² 4p ⁶ 4d ⁶ 5s ¹

3.1.2 Kimyasal Özellikleri

Teknesyum bir geçiş elementi olup periyodik cetvelde VII B grubunda yer almaktadır. Mangan ve renyum gibi davranmakta; özellikle yüksek oksidasyon kademesinde iken kimyasal özellikleri açısından renyuma oldukça benzerlik göstermektedir (Wagner ve Emmous, 1965). Teknesyum için bir çok oksidasyon kademesi tanımlanmıştır. 0'dan +7'ye kadar oksidasyon kademeleri bulunmakta ve hatta -1 oksidasyon basamağının da olduğu belirtilmektedir. Perteknetat (^{99m}TcO₄) bileşiğinde iken en kararlı bulunduğu +7 oksidasyon basamağındadır. Bu açıdan permanganat (MnO₄) ve perrenat (ReO₄) iyonlarına benzemektedir (Banerjee vd., 2002). Geçiş elementi olduğu için çelat özelliği gösteren metallerle kompleksler yapmakta ve bu özelliği nedeni ile bir çok radyoformasötiğin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Komplekslerde, Tc'un koordinasyon sayısı 4 ve 9 arasında çeşitlilik göstermekle beraber en yaygın olan koordinasyon sayısı 5 ve 6'dır (Sompson, 1999). ^{99m}Tc'nin çözeltileri içindeki konsantrasyonu, 10⁻⁹ molar gibi çok seyreltik bir değerde olduğu için radyonüklidin kimyasını

tain edebilmek oldukça zordur. Kimyasal yapısını aydınlatılabilmek için, derişiminin yüksek olduğu çözeltilerinden faydalanılmıştır.

3.1.3 İndirgenme Yöntemleri

Jeneratörden elde edilen $^{99m}\text{TcO}_4^-$ iyonu çok kararlıdır ve bir maddenin ^{99m}Tc ile işaretlenebilmesi için önce ^{99m}Tc 'in +7 oksidasyon basamağından daha düşük değerlere indirgenmesi gerekmektedir. İstisna olarak, ^{99m}Tc -Kükürt Kolloid bileşiginde ^{99m}Tc 'nin oksidasyon basamağı +7 olarak kalmaktadır. ^{99m}Tc 'nin indirgenebilmesi için askorbik asit yöntemi, Fe(II) yöntemi, Fe(II) ve askorbik asit yöntemi, elektrolitik yöntem ve son olarak Sn(II) yöntemi gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır (Tubis ve Wolf, 1976)

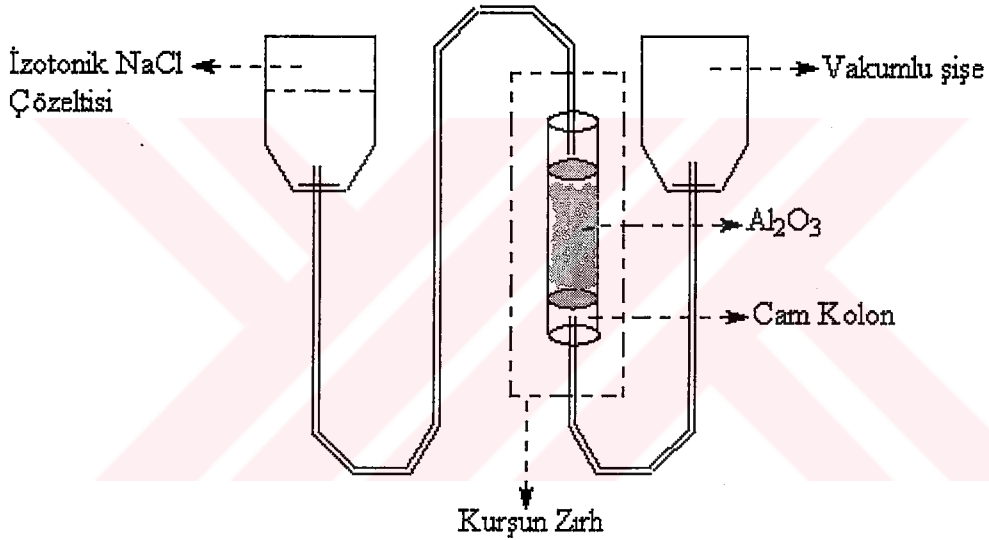
3.1.4 ^{99}Mo - ^{99m}Tc Jeneratörleri

Bu çalışmada radyonüklid olarak Tc-99m kullanılmıştır. Tc-99m radyonüklidinin üretimi için ^{99}Mo - ^{99m}Tc jeneratörlerinden yararlanılmıştır. Bu yüzden burada sadece kullandığımız jeneratör hakkında bilgi verilmiştir.



Şekil 3.2 Deneylerde kullanılmış olduğumuz, nükleer tıpta pratik kullanıma elverişli ^{99}Mo - ^{99m}Tc jeneratörü (Monrol, 2004)

Ana-ürün (mother-daughter) radyonüklid çiftini özel bir yöntemle ayıran ve ürün nüklidi kullanımı hazır hale getiren sistemlere nükleer tıpta radyonüklid jeneratörü denir. Ana nüklid radyoaktif bozunmaya uğradıkça ürün nüklid oluşmaktadır. Nükleer tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörlerinde ana nüklidin fiziksel yarılanma süresi, meydana gelen ürünün nüklidin fiziksel yarılanma süresinden biraz uzun (saatler ya da günler derecesinde) olmalıdır. Ana nüklid ve ürün nüklid farklı elementler olduğundan farklı kimyasal özelliklere sahiptirler. Ana nüklid, ürün nüklide dönüşür ve ayırma işlemi uygulanır. ^{99m}Tc jeneratörü (^{99}Mo - ^{99m}Tc) kurşun muhafaza içinde cam bir kolondan meydana gelir ve kolona 5-10 g Al_2O_3 konulmuştur.



Şekil 3.3 ^{99}Mo - ^{99m}Tc Jeneratörünün iç yapısı (Tubis ve Wolf, 1976)

Radyoaktif ^{99}Mo , molibdat (MoO_4^-) şeklinde kolon materyaline adsorbe ettirilir. ^{99m}Tc 'ün kolon materyaline afinitesi (ilgisi) yok denecek kadar azdır. ^{99m}Tc 'nin birikmesi tamamen ^{99}Mo 'un radyoaktif dönüşümüne bağlıdır. ^{99m}Tc maksimum aktiviteye, kendi yarı ömrünün dört katı zamanında ulaşmaktadır. Dengeyken ^{99m}Tc aktivitesi ^{99}Mo 'un yarılanma süresi ile azalmaktadır. ^{99m}Tc kolondan serum fizyolojik geçirilerek $\text{Na}^+ \text{TcO}_4^-$ şeklinde sağlanmakta; dengeye gelmeden de sağım yapılabilen ama daha az aktivite elde edilmektedir (Richards ve Ege, 1970).

3.2 Radyonüklidler ile İşaretleme Yöntemleri

Radyoaktif madde ile işaretli bileşiklerin tıpta önemli kullanım alanları bulunmaktadır. Gama-yayıcı radyonüklidlerle işaretli bileşikler teşhis amaçlı, beta-yayıcı radyonüklidlerle işaretli bileşikler ise daha çok tedavi amaçlı çalışmalarda kullanılmaktadırlar. Bu tip bir işaretlemede kovalent ya da koordine kovalent oluşturabilen bir radyonüklid, biyolojik rolü bilinen bir bileşik molekülüne katılmaktadır.

Nükleer tıpta kullanılan bileşiklerin radyonüklidlerle işaretlenmesinde birkaç grup işaretleme yöntemi kullanılmaktadır (Dewanjee ve Rao, 1983):

1. Moleküle yabancı bir radyonüklidin katılması
2. Bifonksiyonel şelatlar kullanarak işaretleme
3. İzotop yer değiştirme reaksiyonları
4. Biyosentez (Organosentez)
5. Radyokimyasal sentez

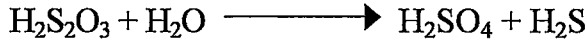
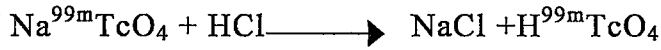
Çalışmamızda radyonüklid olarak Tc-99m kullandığımız için sadece Tc-99m ile işaretleme hakkında bilgi verilmiştir.

3.2.1 Teknesyum ile İşaretleme

İndirgenmiş teknesyum çok reaktif bir maddedir. Çelat karakterinde olan birçok kimyasal molekül ve iyonlar ile birleşerek kompleksler yapmaktadır. Çelat yapacak maddelerin bir veya daha fazla serbest elektron çiftine sahip olması gerekmektedir. Bu serbest elektron çiftleri teknesyum ile madde arasında koordine kovalent bağlar oluşturmaktadır. Bağlanmamış serbest elektron çiftine sahip olan grupları (örneğin; -COOH, -OH, -NH₂ ve -SH gibi) içeren bileşikler ve proteinler teknesyum ile hemen bağlanabilmektedirler. ^{99m}Tc-çelatlarının çoğu eksi elektrik yüküne sahiptirler ve elektroliz yapılırken anoda doğru hareket ederler.

İndirgenmiş ^{99m}Tc oksijen atmosferinde veya oksidan bir maddenin varlığında kolaylıkla oksitlenip, perteknetat haline dönüşmektedirler. Bu nedenle ^{99m}Tc ile işaretlenecek bileşikler azot atmosferinde veya bir miktar askorbik asit ilavesiyle muhafaza edilmektedirler. ^{99m}Tc içeren kolloidal yapıdaki molekülleri de hazırlamak mümkündür. Nitekim,

Retiküloendotelyal sistem (RES) hücrelerinin fagositoz özelliği sayesinde, işaretli kolloidlerle bu sistemi görüntüleyebilmek mümkün olabilmektedir. Bu tür kolloidal yapılarda stabilizer olarak jelatin kullanılmaktadır. Nükleer tıpta en çok kullanılan kolloidal radyofarmasötik ^{99m}Tc -Kükürt Kolloid'dir. Perteknetat ve tiyosülfat içeren bir çözeltinin asidik ortamda 100°C 'de 5-10 dakika ısıtılmasıyla meydana gelen Tc_2S_7 'nin kükürt molekülleri ile birleşmesi sonucu ^{99m}Tc -Kükürt Kolloidal tanecikleri oluşmaktadır. Tahmini reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir:



Daha büyük tanecikler, makroagregat veya mikroküre şeklinde olabilir. Boyutları 15-100 μm arasında değişmektedir. Bunlar akciğerlerdeki kapiler yataklarda takılabildikleri için, akciğer görüntülenmesinde kullanılmaktadırlar. Örneğin; albumin makroagregatları (^{99m}Tc -MAA) veya albumin mikrokürelerinde olduğu gibi. Günümüze kadar bir çok madde ^{99m}Tc ile işaretlenmiş ve bu radyofarmasötikler muhtelif organ veya dokuların görüntülenmesinde (sintigrafi) kullanılmışlardır (Ercan, 1989).

3.3 Tıpta En Çok Kullanılan Radyofarmasötikler

Tc-^{99m} , hiçbir radyofarmasötiğe bağlanmadan serum fizyolojikte çözülerek sodyum perteknetat formunda vücuda verildiğinde başlıca tiroid, tükürük bezleri, mide mukozası ve testislerde tutulmaktadır. Eritrositler de Tc-^{99m} ile işaretlenebilmektedirler (Tubis ve Wolf, 1976). Kullanılmakta olan başlıca radyofarmasötikler aşağıda gösterilmiştir:

1. **Teknesyum sodyum metilen difosfanat (Tc-99m MDP), enj.:** Kemik sintigrafisinde,
2. **Teknesyum pirofosfat (Tc-99m PYP), enj.:** Hastaların eritrositlerini işaretlemeye ve geçirilmiş miyokard infarktüsü sahasını göstermeye,
3. **Teknesyum dietilentriamin pentaasetik asit (Tc-99m DTPA), enj.:** Dinamik böbrek sintigrafisinde,
4. **Teknesyum dimerkaptosüksinik asit (Tc-99m DMSA), enj.:** Canlı böbrek korteksine ait parankimi göstermeye,
5. **Tc-99m ile işaretli makroagregat albumin (Tc-99m MAA) veya insan serum albumin (Tc-99m HSA) mikroküreleri :** Akciğer perfüzyon sintigrafisinde,
6. **Teknesyum Kükürt Kolloid (Tc-99m SC), enj.:** Karaciğer, dalak ve kemik iliği sintigrafisinde kullanılmaktadır. Diğer kullanımları; mide boşalma zamanının ölçümü, intra pulmoner kanamayı ve aşağı gastrointestinal sisteme ait kanamanın görüntülenmesini kapsamaktadır.
7. **Teknesyum iminodiasetik asit (Tc-99m IDA) türevleri:** Hepatobilier sistem sintigrafisinde kullanılmaktadır. Değişik türevleri bulunmaktadır.
8. **Teknesyum hekzametilen propilen aminoksim (Tc-99m HMPAO):** Beyin perfüzyonun görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu bileşik ile hastanın lökositleri de işaretlenerek enfeksiyon odağı araştırılabilmektedir.
9. **Teknesyum metoksi izobutilizonitril (Tc-99m MIBI):** Kas hücreleri tarafından tutulmaktadır. Miyokard perfüzyon sintigrafisinde ve son yıllarda da tümör görüntülemeye kullanılmaya başlanmıştır.

4. İDEAL RADYOFARMASÖTİK

Tanı amaçlı ideal bir radyofarmasötik şu özelliklere sahip olmalıdır (Anderson vd., 1966):

1. Kısa efektif yarı ömre sahip olmalıdır.
 2. Hastaya minimum radyasyon dozu verilmelidir.
 3. Kolay elde edilebilir ve ucuz olmalıdır.
 4. Taşıma ile uzak mesafeden geliyorsa, fiziksel yarı ömrü uygun olmalıdır.
 5. Radyofarmasötiğin, biyolojik sistemden atılımı ve radyonüklidin fiziksel yarı ömrü nükleer tıpta kullanıma uygun olmalıdır.
 6. Kullanılan radyonüklid alfa- ve beta- tanecikleri yayımı yapmamalıdır.
 7. Radyonüklid elektron yakalama veya izomerik geçiş ile bozunmalıdır.
 8. Bozunması 80-400 keV enerji arasında olup, NaI(Tl) (Talyum ile aktive edilmiş kristalize sodyum iyodür) dedektörü tarafından kolayca saptanan gama-ışını olmalıdır. Özellikle, 150 keV enerji civarında monokromatik bir yayım olması istenir.
 9. Teşhis ve tedavide kullanıma uygunluğu açısından, dozajının ayarlanabilir olması gerekmektedir (Karesh, 1996).
- ^{99m}Tc daha önceden de belirtilen fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı radyofarmasötiklerin hazırlanmasında en çok tercih edilen radyonükliddir.

5. RADYOFARMASÖTİKLERDE YAPILAN KALİTE KONTROLLERİ

Bütün ilaçlarda olduğu gibi, radyofarmasötiklerde de hastaya verilmeden önce bazı kalite kontrol testlerinin yapılması gerekmektedir. Prensip olarak diğer ilaçlarda kullanılan kalite kontrol testleri radyofarmasötiklerde de geçerlidir. Bunlara ek olarak radyonüklidlik ve radyokimyasal saflık kontrolleri yapılmaktadır (Saha, 1992). Kalite kontrol testlerinin cins ve miktarı radyonüklidin fiziksel yarılanma ömrüne bağlıdır. Siklotronda üretilen bazı kısa fiziksel ömürlü radyofarmasötiklerde hastaya verilmeden önce, kalite kontrol testi uygulamak imkansız olabilmektedir (Örneğin; ^{14}C ($t_{1/2}=20.4$ dakika)).

5.1 Radyonüklidlik Saflık

Radyofarmasötikte bulunan toplam radyoaktivitenin ne oranda istenilen radyonüklide ait olduğunu göstermektedir. Herhangi bir nedenle jeneratörden ^{99}Mo kaçağı olması durumunda, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile hazırlanmış radyofarmasötiklerde ^{99}Mo bulaşığı bulunabilmektedir. Radyonüklidlik safsızlık hastanın alacağı radyasyon dozunu gereksiz yere arttırdığı gibi ^{99}Mo bileşiklerinin biyodağılımı $^{99\text{m}}\text{Tc}$ bileşiklerinden farklı olduğu için sintigrafik görüntülemeyi de bozabilmektedir. Radyonüklidlik saflık kontrolü, o numunenin γ -enerji spektrumu alınarak yapılmaktadır. Her γ -ışını yayınlayan radyonüklidin γ -spektrumu farklıdır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'nin γ enerjisi 140 keV, Mo'nin ise 740 keV'dir (Demir, 2000).

5.2 Radyokimyasal Saflık

Bir radyofarmasötüğün radyokimyasal saflığı, radyonüklidin tamamının istenilen bileşiğe bağlanıp bağlanmadığını ifade etmektedir. Radyokimyasal safsızlıklar; çözücü etkisi, pH veya sıcaklıktaki değişim, ışık, okside edici veya indirgeyici ajanların varlığına bağlı olarak oluşabilmektedir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile yapılan işaretlemede ortamda serbest bağlanmamış $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ iyonu ve indirgenip bağlanmamış $^{99\text{m}}\text{TcO}_2^-$ ile hidrolize teknesyum bulunabilmektedir. Kontaminant olarak tarif edilen bu yabancı maddeler uygun bir kromatografi sistemi ile belirlenip ve izlenebilmektedir. Miktarlarını tayin etmek için kağıt, ince tabaka kromatografisi, elektroforez gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada radyokimyasal saflığı belirlemede kağıt ve ince tabaka kromatografisi metodu kullanıldığı için burada sadece iki yöntem hakkında bilgi verilmiştir.

5.2.1 Kağıt Kromatografisi

Bu yöntem, dağılma kanununun geçerli olduğu bir “dağılma kromatografisi”dir. Bu kromatografik yöntemde “Whatman tipi” süzgeç kağıdı kullanılmaktadır. Süzgeç kağıtlarının yapısında su mevcuttur, kağıda uygulanan madde karışımının birbirinden ayrılması, kağıt üzerinde hareket eden çözücü (mobil faz) ile kağıdın içerdiği su (stasyoner faz) arasındaki dağılma farkına bağlıdır. İncelenecek madde kağıt üzerine uygulandıktan sonra kağıt çözücüye daldırılır. Çözücü kağıt üzerinde hareket eder ve madde üzerinden geçerken maddeyi de beraberinde sürükler. Çözünürlük farklarına göre karışımdaki maddeler farklı hızla hareket ederler, çok çözünenler çözücü sınırına ulaşırken, hiç çözünmeyenler başlangıç noktasında kalırlar. Çözücü belirli bir yüksekliğe ulaştıktan sonra kağıt çözücü tankından çıkarılır ve kurutulur. Bileşiğin kağıt üzerinde aldığı yol ile, çözücünün aldığı yol ölçülerek birbirine oranlanır. Bu oranın R_f değeri olarak bilinir ve her madde için sabit olup; sıcaklığa, kağıt türüne ve çözücüye bağlıdır.

5.2.2 Hızlı İnce Tabaka Kromatografisi (Instant Thin Layer Chromatography= ITLC)

ITLC bir fizikokimyasal ayırma yöntemi olup bir karışım oluşturan maddeleri daha çabuk, daha hassas ve daha iyi bir yöntemle ayırdığından diğer tanı ve ayırma yöntemleri içinde önemli bir yere sahiptir. ITLC'de sabit faz olarak kullanılan adsorban madde cam ya da metal plakalar üzerinde ince tabaka halinde kaplanır. Ayrılacak maddeler karışımın uygun bir çözücüdeki çözeltisi ya noktalar ya da bantlar şeklinde plak üzerine uygulanır ve bu plaka uygun bir çözücü sistemi (hareketli faz) içeren, sıkı kapatılmış bir kabın içine yerleştirilir. Çözücü sistemi adsorban üzerinde kapiler hareketle yükselirken karışımdaki maddeler de birbirinden ayrılır. ITLC şeridinde çözücü istenilen mesafeye ulaştıktan sonra, kaptan çıkarılır. Kurutulur ve şerit orijinden itibaren 5 mm'lik parçalar halinde kesilir. Her bir parça sintilasyon dedektöründe ya da gama sayacında sayılır.

Her bir radyokimyasal komponentin taşındığı mesafe R_f (relative front) değeri ile gösterilir. Bu mesafeler orijinde çözücünün taşındığı yer ve radyokimyasal bileşenlerin konsantrasyonu olduğu

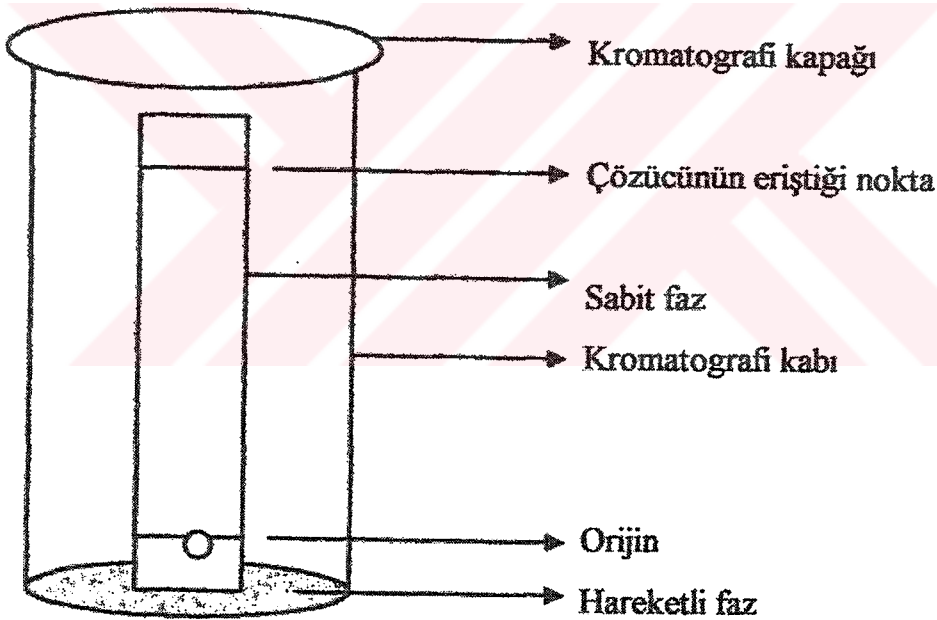
mesafe, orijinden ölçülerek tespit edilir. R_f değerlerinin nasıl hesaplandığı kağıt kromatografisinde de aşağıdaki şekildedir.

$$R_f = \frac{\text{Radyokimyasal Bileşenin İlerlediği Uzaklık}}{\text{Çözücünün İlerlediği Uzaklık}}$$

En çok kullanılan adsorbanlar; silika jel, alüminyum oksit, selüloz türevleridir. Başlıca ITLC bantları (selülozlu ve silikajelli) aşağıdaki çözücülerle kullanılmaktadır:

Metanol-su karışımı, Ketonlar : Aseton, metil etil keton, %0,9-20'lik serum fizyolojik, Aseton ve serum fizyolojik karışımları.

Radyokimyasal saflık tayininde kullanılan bantların hazırlanması Şekil 5.1'de gösterilmiştir.



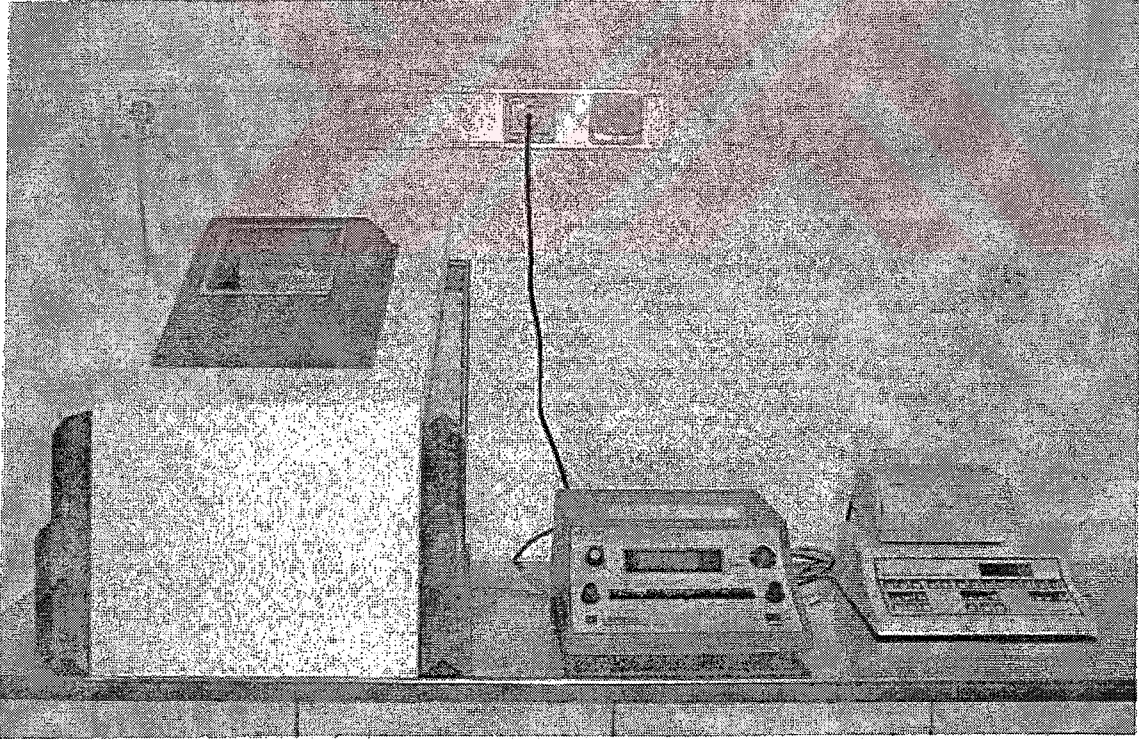
Şekil 5.1 Kromatografi düzeneği (Kromatografi bandı 1.5x20 cm, orijin bandın taban kısmından 1.5 cm yükseklikte ve çözücünün ulaştığı nokta taban kısmından 19 cm yüksekliktedir).

5.3 Kimyasal Saflık

Radyofarmasötik sadece istenilen maddeyi içermelidir. Kimyasal safsızlıklar, materyalin işaretleme öncesi veya sonrası bozunumundan kaynaklanabilmektedir. Örneğin; ^{99m}Tc 'daki kimyasal safsızlıklardan biri de alüminyumdur. Radyofarmasötik içinde Al^{+3} bulunması, radyofarmasötikte kolloid oluşmasına neden olup, bu durumda da sintigrafik görüntüleme, karaciğer ve akciğerin kolloidleri tutması ile istenen görüntü kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır (Saha, 1992).

5.4 Radyoaktivite Miktar Tayini (Radioassay)

Radyofarmasötiğin içerdiği radyoaktivite miktarının hem hazırlık aşamasında, hem de hastaya verilme aşamasında ölçülerek tayin edilmesi gerekmektedir. Her bir çalışma için gerekli radyoaktivite dozu, standart sınırlarda önceden tespit edilmiş durumda olup, bu dozun ölçülerek verilmesi doz kalibratörü denilen cihaz ile mümkün olmaktadır.



Şekil 5.2 Deneylerde kullanmış olduğumuz doz kalibratörü resmi

5.5 Kararlılık

Hazırlanan radyofarmasötikler çeşitli nedenlerle (ışık, pH, ısı, radyoliz v.s.) zamanla saflıklarını yitirebilmektedirler. Örneğin, ^{99m}Tc radyofarmasötiklerin, havadaki oksijenin etkisiyle $^{99m}\text{TcO}_4^-$ miktarı zamanla artabilmekte, yani indirgenmiş (+5) halinde bağlı Teknesyum oksitlenip +7'ye dönüşebilmektedir. Radyofarmasötiğin kararlılığı, kullanım süresi için tespit edilmelidir. Kağıt, ITLC veya elektroforez uygulanarak kararlılık süresi tespit edilebilmektedir (Demir, 2000).

5.6 Biyodağılım

Fare ve sıçan gibi hayvanlarda, in vivo olarak enjekte edilen radyofarmasötiklerin zamana bağlı organ dağılımlarının belirlenmesi önemli olup, ürünün biyolojik etkinliğinin ve insanlarda beklenen in vivo davranışının önceden belirlenebilmesi için doğrudan bir test yöntemidir (Wang vd., 1980).

Fare veya sıçanlara hazırlanmış radyofarmasötik verilmektedir. Belirli aralıklarda hayvanlar öldürülüp hem hedef hem de komşu organlar çıkartılmaktadır. Organdaki radyoaktivite miktarı kuyu tipi bir gama sayıcıda standartla (enjekte edilen dozun 1/1000'ü) birlikte sayılmaktadır. Bu sayımlardan her organın ihtiva ettiği doz %'si ve % doz/doku miktarları tespit edilirken, ayrıca hedef organla komşu organ aktivite konsantrasyon oranları hesaplanmaktadır (Demir, 2000). Teknesyum radyofarmasötiklerinde serbest teknesyumun varlığı veya yokluğunun en iyi indikatörü mide ve tiroid aktivitesi doku tutulumlarının ölçülmesidir. Ölçümlerde, örneğin geometrisinden kaynaklanan hatalar da olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda bütün dokuların tek tek ölçülmesi ve bu ölçülen değerlerin toplamı, bedenin tamamının aktivitesini geçebilmektedir. Bu sapma ancak verilen aktivitenin en fazla %10'u kadar ise kabul edilebilmekte, daha fazla ise deney tekrarlanmalıdır. Biyodağılım çalışmaları ile kalite kontrol testlerinin yapılması radyofarmasötiklerin amaca uygunluğu hakkında iyi bir fikir vermektedir.

5.7 Biyolojik Testler

Hazırlanan radyofarmasötiklerin steril olması, pirojen ve toksik olmamaları gerekmektedir. Radyofarmasötiğin steril olması, içinde bakteri veya diğer mikroorganizmaların bulunmadığını göstermektedir. Hastaya verilmeden önce otoklav ya da membran filtrasyonu ile sterilite sağlanmakta, otoklavla sterilizasyonda radyofarmasötik, 121°C sıcaklıktaki buharda 15-20 dakika tutulmaktadır. Bu tür sterilizasyon ısıya dayanıklı olan ilaçlarda kullanılıp, ısıyla bozulan radyofarmasötikler (örneğin; bir çok Tc-preparatları, işaretli proteinler) ile çok kısa yarı ömürlü olan radyonüklidler (^{113m}In , ^{18}F) membran filtresinden geçirilerek steril edilmektedirler.

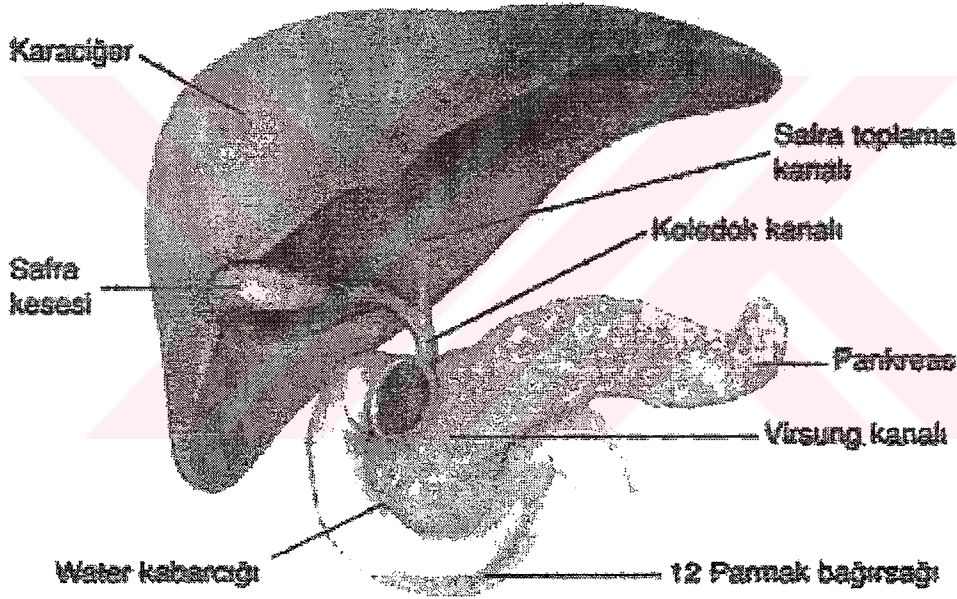
Sterilize, pirojenite ve toksisite kontrol testleri diğer ilaçlarda olduğu gibi hayvan deneyleriyle tespit edilip, bütün bu biyolojik kontroller radyofarmasötik rutine sokulmadan önce gerçekleştirilmektedir (Demir, 2000).

6. ^{99m}Tc-KÜKÜRT KOLLOİD ve KARACİĞER

^{99m}Tc-SC karaciğer, dalak ve kemik iliği sintigrafisinde kullanılmaktadır. Diğer kullanımları; mide boşalma zamanının ölçümü, intra pulmoner kanamayı ve aşağı gastrointestinal sisteme ait kanamanın görüntülenmesidir.

6.1 Karaciğer Sintigrafisi

Karaciğer, insan vücudundaki en büyük organ olup, ağırlığı yaklaşık olarak 1.5-1.7 kg arasında değişmektedir. Göğüs kafesinin sağ alt kısmında ve diyaframın içinde yer almaktadır. Şekli ve boyutu kişiden kişiye değişiklik göstermektedir (Saha, 1992).



Şekil 6.1 Karaciğerin yapısı (Teker ve Kuşak, 2003)

Karaciğer, birçok lob (bölüm) içermekte ve her lob kendi arasında tekrar alt loblara ayrılmaktadır. Ayrılmış olan lobların birbirleriyle etkileşmeleri, hücre duvarlarında bulunan yarık ve çatlaklar sayesinde gerçekleşmektedir. Toplam karaciğer kütlelerinin %70'i hepatositlerden, kalan %30'u ise fagositlerden meydana gelmektedir. Hepatositlerin başlıca görevleri metabolik proseslerde yer almak iken; bundan farklı olarak fagositler ise sirkülasyonla karışabilecek metabolik farklılık gösteren en ufak boyuttaki bir maddeyi dahi ortamdan uzaklaştırmakla sorumludurlar. Karaciğere ulaşan

metabolitlerin % 70'i kapı toplardamarından, % 30'u ise hepatik atardamarlar vasıtasıyla gelmektedir. Hepatik atardamarlar, karaciğere oksijenlenmiş kan taşıırken, kapı toplardamarı da sindirim ürünlerince zengin kanı (basit şekerler, amino asitler vb. içeren kan) taşımaktadır. Karaciğerin başlıca fonksiyonları: Yeni alyuvarlar yapıp, yaşlılarını yıkmak; safra (öd sıvısı) üretip ve salgılamak; karbohidrat, protein, yağ metabolizmasını ve vücut ısısını düzenlemek; vitamin üretip, ürettiği vitaminleri depolamak; üre sentezini gerçekleştirmek; kanın pıhtılaşmasında rol oynamak; ve son olarak toksik maddeleri fagositler yardımıyla etkisiz hale getirmek olarak sıralanabilmektedir. Safra, hepatik kanala boşaltılmakta, safra kesesinde konsantre edilip en son olarak sistik kanal boyunca genel öd sıvısı kanalına atılıp, buradan da onikiparmak bağırsağına bırakılmaktadır. Safra; pigmentler, öd tuzları, kolestrol, biliverdin ayrıca karaciğer ve dalak içinde parçalanmış olan kırmızı kan hücrelerinden oluşan billirubini içermektedir. Plazma ve doku sıvılarındaki fazlalık billuribin, deriye sarı renk vermekte ve bu durum "sarılık hastalığı" olarak bilinmektedir. Billuribin fazlası, öd kanalını tıkamakta, karaciğere zarar vermekte veya fazlalık eritrositlerin ölmesine neden olmaktadır (Saha, 1992).

6.1.1 Karaciğer Sintigrafisinde Kullanılan Belli Başlı Radyofarmasötikler

Karaciğeri görüntülemek için kullanılan radyofarmasötikler, fizyolojik fonksiyonları açısından iki temel başlık altında incelenmektedirler. Birinci grup; hepatositlerin fonksiyonlarını ve öd kanalını görüntülemek için kullanılırken, ikinci grup; Kupffer hücrelerinin fagositik fonksiyonlarını görüntülemek için kullanılmaktadır.

Karaciğer sintigrafisinde kullanılan belli başlı radyofarmasötikler aşağıda belirtilmektedir (Saha, 1992):

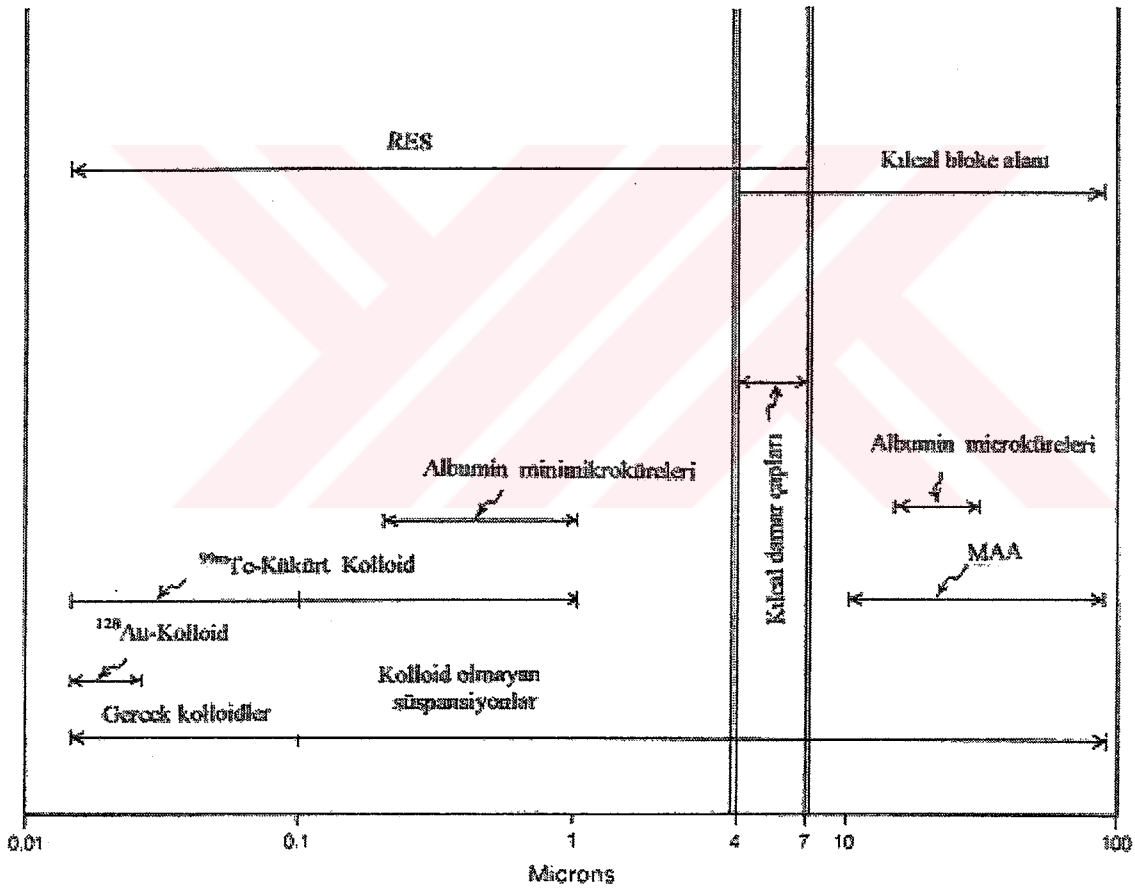
^{131}I – Rose Bengal , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - HIDA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Piridoksilideneglutamat, ^{198}Au - Kolloidal Altın
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Kükürt Kolloid

6.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SC

Düşük radyasyon dozu ve diğer tercih edilen karakteristik özellikleri nedeniyle $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SC, karaciğer sintigrafisinde oldukça yaygın olarak kullanılırken, bunun yanı sıra dalak ve kemik iliği görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Genellikle hastaya 2-3 mCi

olacak şekilde toplardamar içine enjekte edilmektedir. Plazmanın temizlenme yarı ömrü yaklaşık olarak 2 ile 5 dakika arasında değişmektedir. Kolloidler, Kupffer hücreleri tarafından atılmakta ve maksimum hepatik tutulmaları 20 dakika içinde sonlanmaktadır. Kolloidal partiküllerin yaklaşık olarak % 80- 85'i karaciğere, % 5-10' u dalağa ve geri kalan kısım ise kemik iliğine gitmektedir. Dolayısıyla en uzun süreli tutulduğu organ karaciğerdir. $^{99m}\text{Tc-SC}$ ' nin etkin yarı ömrü hemen hemen ^{99m}Tc 'in yarı ömrü ile eşdeğer yani 6.02 saattir. Kolloidal parçacıkların boyutu retiküloendotelial sistemin görüntülenmesi için önemlidir.

Çizelge 6.1 Kolloidal radyofarmasötiklerde tanecik büyüklüğü (Rhodes ve Croft,1978)



Tc-^{99m} ile işaretli Kükürt Kolloid toplardamar içine enjekte edildikten 5-10 dakika sonra karaciğerde lokalize olur ve böylece bir sintilasyon kamerası ile karaciğerin görüntüsü alınabilmektedir. Bu çalışmalarda konsantre edilmiş $^{99m}\text{Tc-Kükürt Kolloid}$ 'in radyasyon dozu;10-15 mCi olacak şekilde hastaya enjekte edildiğinde, sıralı ve hızlı bir biçimde görüntü 2-4 saniyede belirgin hale gelmektedir. Normal bir

karaciğerde, hepatik temiz kan taşıyan damarlar enjekte edilen ^{99m}Tc -Kükürt Kolloid'i yavaşça atarken, yapısal bozukluğu olan ya da tümör taşıyan bir karaciğerde ise ^{99m}Tc -Kükürt Kolloid bu bölgelerde lokalize olarak görüntüde belirgin farklılıklar meydana getirmektedir (Saha,1992).

6.3 Kolloidal Çözeltiler

Homojen bir ortamda çözünmeyen bir maddenin tanecikler halinde dağılmasından kolloidal çözeltiler meydana gelmektedir. Kolloidal bir sistemin özellikleri, dağılmış taneciklerin şekilleri ve boyutları ile yakından ilgilidir.

Kolloidlerin bazı özellikleri göz önüne alınarak birçok sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmalardan bir tanesi de kararlılık üzerinedir. Bu sınıflandırmaya göre kolloidler, liyofob ve liyofil olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Az miktarda elektrolit ilavesiyle pıhtılaşan kolloidlere, çözücünün su olması halinde "hidrofob" veya daha genel olarak ise "liyofob" denmektedir. Bu sınıfa, metal hidroksitleri ve kükürtlerin kolloidal çözeltileri, nişasta ve protein solları dahildir. Bunların pıhtılaştıktan sonra tekrar sol haline geçmeleri mümkün değildir. Ancak çok miktarda elektrolit ilavesiyle pıhtılaşan kolloidlere, çözücünün su olması halinde "hidrofil" veya genel olarak "liyofil" denir. Bunlar pıhtılaşırken çözücü moleküllerini de bağlarlar, tekrar sol haline geçmeleri mümkündür, buna en iyi örnek jelatindir (Jirgensons ve Straumanis, 1954).

6.3.1 Kolloidal Çözeltilerin Hazırlanması

Kolloidal çözeltilerin hazırlanması için birçok yöntem vardır. ^{99m}Tc -SC, liyofob bir kolloidal yapıya sahip olduğu için, liyofob kolloidler üzerinde durulmuştur. Liyofob kolloidlerin hazırlanması; 1) Kondansasyon (yoğunlaşma) ve 2) Dispersiyon (dağılma) yöntemleri olmak üzere iki esas yöntemle yapılmaktadır.

Değişik kondansasyon metotları vardır. Bunlardan biri de, " çözücülerde reaksiyon yolu ile kolloid elde edilmesidir ". Birçok çözeltilerde reaksiyon yolu ile kolloidal dispersiyonlar elde edilir.

6.3.1.1 Liyofob Kolloidlerin Pıhtılaşması

Liyofob bir kolloidal çözelti hazırlandıktan sonra, bir müddet kendi haline bırakılır ve belli zaman aralıklarıyla incelenirse genel olarak özelliklerinin değişmiş olduğu görülmektedir. Bazı sollar yavaş, bazıları hızla değişirler. Önemli değişikliklerden birisi tanecik boyutlarının büyümesidir. Bu tanecik büyümesi “Brownian Hareketleri'nin” bir sonucudur.

Bir kolloidal çözeltinin zamanla değişmesine yaşlanma (ageing) denir. Kolloidlerde yaşlanma olayı, kolloidleri dış etkenlerden tamamıyla uzak tutmak mümkün olmadığı için meydana gelmektedir. Ultrason, kozmik ve diğer her çeşit radyasyonlar solün stabilitesini etkileyen sebeplerdir. Ancak her kolloidin etkilenmesi aynı olmadığı için farklı solların tamamıyla aynı şartlarda buldukları halde yaşlanma hızlarının aynı olmadığı görülmektedir. Yaşlanmayı etkileyen başlıca faktör Brownian Hareketleri'dir. Bu da doğrudan doğruya ortamın sıcaklığına bağlı olup sıcaklıkla doğru orantılı olarak artış gözlenmektedir. Bazı kolloidlerin yaşlanması dağılan fazın, dağılma ortamındaki çözünürlüğüne bağlıdır. Çözünürlüğü büyük olanlarda taneciklerin büyümesi daha da hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Solların yaşlanmasını etkileyen diğer faktörler, ortamda bulunan yabancı maddelerdir. Bunlar genellikle bir hidrosolde bulunurlar ve solün hazırlanması sırasında meydana gelmektedirler. Liyofob kolloidler, elektrolitlerle de pıhtılaşabilmektedirler. Solların çeşitli şekilde elektrolitlere karşı hassasiyetlerini arttırmak mümkündür. Bu bir hidrofob solü ısıtmak, karıştırmak, alkol ilave etmekle yapılabilmektedir. Bazı sollar kaynama ve donma ile pıhtılaşır iken başka bir tipteki solün ise; bir elektron demetinin, X-ışınlarının hatta UV ışınlarının uzun müddet etkisinde kaldığında da pıhtılaştığı gözlemlenmiştir. Güneş ışınları bu tip ışıklardan daha az etkindir. Bunlardan başka çeşitli elektrolit olmayan maddelerinde solün kararlılığına etki ettikleri görülmektedir. Bazı proteinlerin küçük miktarlarının liyofob solları hassaslaştırdıkları veya çöktürdükleri de bilinmektedir. Pozitif yüklü bir sol ile, negatif yüklü diğer bir sol karıştırıldığı zamanda pıhtılaşma olayı meydana gelmektedir (Erkut ve Tüzün, 1984).

6.3.1.2 Liyofob Kolloidlerin Korunması

Kararlı olmayan liyofob sollar üzerine hidrofil maddeleri etki ettirerek bunları kararlı hale getirme işlemi pratikte önem kazanmıştır. Bu kararlaştırıcı etkiye koruyuculuk, hidrofil kolloide de koruyucu kolloid denir. Jelatin uzun seneler, liyofob kolloidler üzerinde koruyucu kolloid olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda da koruyucu yani stabilizer olarak jelatin kullanılmıştır. Şimdi birçok sentetik polimerler, jelatin ile aynı kuvette koruyucudurlar. Örneğin ; polivinil pirolidon (PVP) gibi (Erkut ve Tüzün, 1984).



7. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

7.1 Materyal

7.1.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Malzemeler

1. pH Metre	Orion SA520
2. Analitik Terazî	Mettler PM400
3. Etüv	Memmert 200
4. Doz Kalibratörü	Atomlamb™ 100plus
5. Magnetik Karıştırıcı	Elektromag M221
6. Otomatik Gama Sayıcı	Nucleus Model 1600
7. ⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc Jeneratörü	Monrol
8. Tanecik Boyutu Ölçer	Mastersizer Micro MAF 5000
9. Kromatografi Kağıtları	Whatman1-3
10. Cam Malzemeler	Teknik Cam

7.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan bütün kimyasal maddeler analitik saflıktadır.

Kimyasal Adı	Firma Adı	Katalog No
1. Sodyum tiyosülfat pentahidrat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)	Merck	106516
2. Jelatin	Merck	104080
3. NaCl	Merck	106406
4. %37'lik Hidroklorik asid (HCl)	Merck	100317
5. Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)	Merck	106586
6. Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	Merck	106345
7. Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck	106495
8. Aseton	Merck	100013
9. Metanol	Merck	106018

7.2 YAPILAN ÇALIŞMALAR

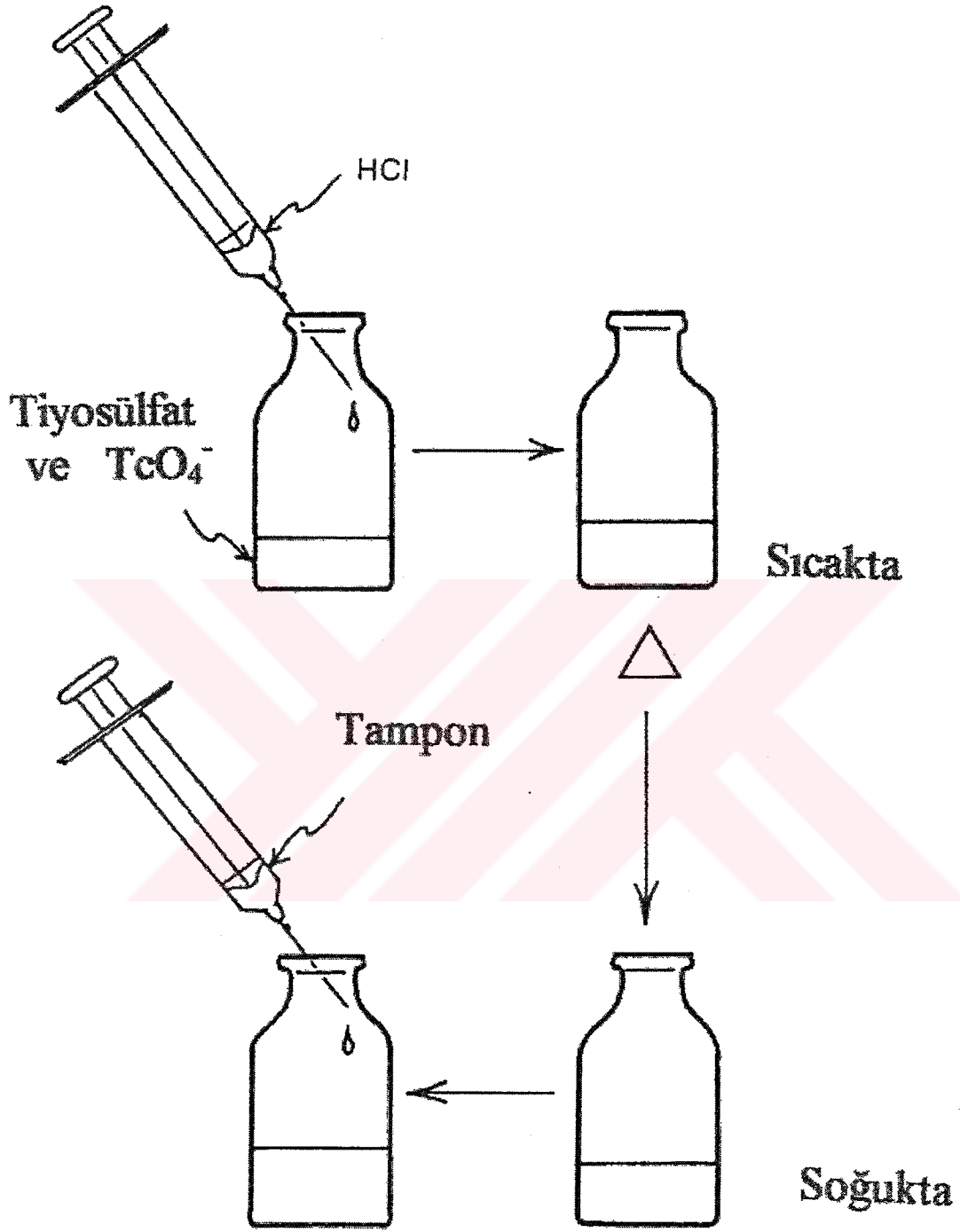
7.2.1 SC'nin Hazırlanması

İki farklı yöntem denenmiştir, gerekli kalite kontrol deneyleri sonucu en yüksek verimle sonuçlanan 2.yöntem uygun bulunmuştur.

1.Yönteme Göre: 703 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 'a 3.1 g jelatin eklenerek, çözelti distile suyla 100ml'ye tamamlanıp hazırlanmış ve çözelti kapalı bir kaptaki, ışık geçirmeyen bir ortamda ve oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

2.Yönteme Göre: 100 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 'a 160 mg jelatin eklenerek, çözelti distile suyla 100ml'ye tamamlanıp hazırlanmış ve çözelti kapalı bir kaptaki, ışık geçirmeyen bir ortamda ve oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

7.2.2 SC'nin İşaretlenmesi



Şekil 7.1 Kükürt Kolloid'in şematik olarak işaretlenmesi (Rhodes ve Croft, 1978)

1.Yönteme Göre: ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jenaratöründen 2 ml'sinde 2-3 mCi NaTcO_4 olacak şekilde sağım ve %0.9'luk NaCl çözeltisiyle gerekli seyreltme işlemleri yapılmaktadır. Ayrı bir yerde hazırlanmış olan 0.3 N HCl çözeltisinden vial tipi vakumlu şişeye 1 ml konulup, ardından yukarıda belirtilen içinde HCl bulunan şişeye 2-3 ml NaTcO_4 ilave edilmiştir. Bunlara ilaveten şişeye 7.2.1'de anlatıldığı gibi hazırlanan SC çözeltisinden 0.5 ml eklenip kaynayan su banyosunda 5 dakika bekletilmiş, şişe 5 dakika sonunda su banyosundan çıkarılıp, soğumaya bırakılmıştır. Ilık haldeki karışıma aşağıda belirtildiği şekilde hazırlanan fosfat tamponundan 5 ml eklenmiştir.

Fosfat tamponu: 0.95 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 10.9 g Na_2HPO_4 distile suda çözülüp 100 ml'ye tamamlanmıştır.

2.Yönteme Göre: ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jenaratöründen 2 ml'sinde 2-3 mCi NaTcO_4 olacak şekilde sağım ve %0.9'luk NaCl çözeltisiyle gerekli seyreltme işlemleri yapılmıştır. Vakumlu şişe içerisine 7.2.1'de anlatıldığı gibi hazırlanan 5ml Kükürt Kolloid çözeltisinden alınıp üzerine NaTcO_4 ilave edilmiştir. Ayrı bir yerde hazırlanmış olan 3N HCl çözeltisinden şişeye 1 ml eklenmiş ve 100°C 'lik kaynar su banyosu içine konulup şişe 5 dakika bekletilmiştir. Bu işlemin ardından su banyosundan çıkarılıp, kendi halinde soğumaya bırakılmıştır. Ilık haldeki çözelti içine aşağıda belirtildiği gibi hazırlanmış olan fosfat tamponundan 4ml ilave edilmiştir.

Fosfat tamponu : 1.814 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.44 g NaH_2PO_4 ve 0.4 g NaOH bulunmakta, distile suyla 100ml'ye tamamlanmıştır.



Şekil 7.2 Deneylede kullanmış olduğumuz radyoaktif maddelerle çalışmak için düzenlenmiş ortam

7.3 Analiz Yöntemleri

7.3.1 Kağıt Kromatografisi

İşaretili bileşiğin ve bağlanmamış serbest perteknetat'ın yerlerinin tespitini ve işaretlenme verimini hesaplamak için kağıt kromatografisi yapıldı. Koşullar :

1)

Sabit faz : Whatman 1

Hareketli faz : Aseton

Kromatografi süresi :15 dakika

2)

Sabit faz : Whatman 1
Hareketli faz : %85'lik Metanol
Kromatografi süresi : 40 dakika

3)

Sabit faz : Whatman 1
Hareketli faz : %0.9'luk NaCl
Kromatografi süresi : 30 dakika

4)

Sabit faz : Whatman 3
Hareketli faz : Aseton
Kromatografi süresi : 10 dakika

5)

Sabit faz : Whatman 3
Hareketli faz : %85'lik Metanol
Kromatografi süresi : 30 dakika

6)

Sabit faz : Whatman 3
Hareketli faz : %0.9'luk NaCl
Kromatografi süresi : 20 dakika

7.3.2 Hızlı İnce Tabaka Kromatografisi (ITLC)

İşaretli bileşiğin ve bağlanmamış serbest perteknetat'ın yerlerinin tespitini ve işaretlenme verimini hesaplamak için ITLC yapıldı. Koşullar :

1)

Sabit Faz : ITLC-SG
Hareketli faz : Aseton
Kromatografi süresi : 1-2 dakika

2)

Sabit Faz : ITLC-SG
Hareketli faz : %85'lik Metanol
Kromatografi süresi : 3-4 dakika

3)

Sabit Faz : ITLC-SG
Hareketli faz : %0.9'luk NaCl
Kromatografi süresi : 3 dakika

7.3.3 Ortalama Tanecik Büyüklüğü

Tanecik büyüklüğünü tanımlamak için Mastersizer Micro MAF 5000 cihazı kullanılmıştır. Cihaz, dalgaboyu 0.63 μm olan monokromatik lazer ışını kullanılarak, 0.3-300 μm aralığında bulunan taneciklerin boyutunu ölçebilmektedir.

Ölçümün esası "Düşük Açılı Yumuşak Saçılmalı Lazer Difraksiyon" (LALLS) yöntemine dayanmaktadır. Örneğin içine monokromatik ışın gönderilip, bu ışının örnek içindeki taneciklerle etkileşmesi sağlanıyor, böylece taneciklerle etkileşen ışın belli bir açıyla sapıp, saptığı bu açıyla da ters orantılı olarak taneciğin boyutunu belirlemektedir.

Bu yöntemle numuneler, ancak çözelti halindeyken ölçüm alınabilmektedir. Ölçüm; esnasında numune ve non-iyonik yüzey aktif madde cihazın örnek haznesine konulup, iki maddenin de yüksek ve değişmeyen bir devirde karışmaları sağlanmaktadır. Burada non-

iyonik maddenin görevi sürükleyici faz görevi görmektir. Biz ölçümümüz esnasında karıştırma devrimizi 2840 rpm olarak belirledik. Ölçüm alırken karıştırma devri dışında başka dikkat edilecek nokta sistemde karışma esnasında hava kabarcığının olmamasıdır. Şayet hava kabarcığı olursa, ölçüm yanlış sonuçlanmaktadır. Işın hava kabarcığına gelir, böylece kabarcık tanecikmiş gibi davranarak; gelen ışını belli bir açıyla yansıtır. Böylelikle tanecik boyutu olduğundan çok daha büyük bir değerde ölçülmüş olur.

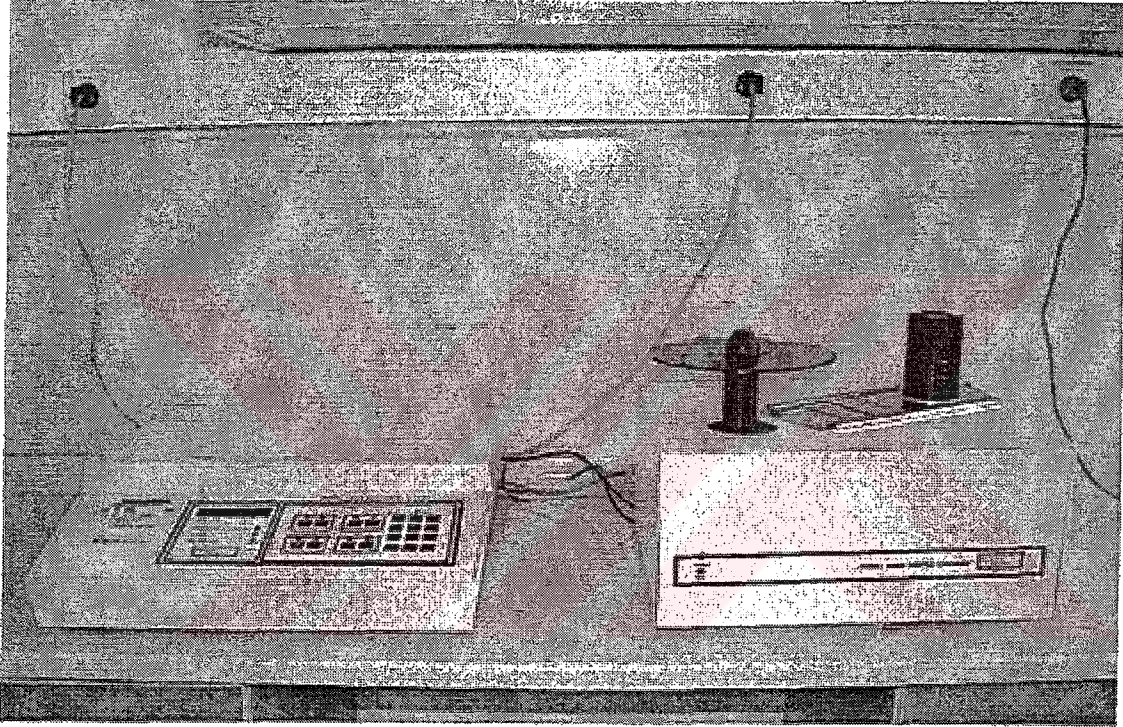
7.3.4 Kararlılık

7.3.4.1 Kullanım Süresinin Belirlenmesi

Taze hazırlanan Kükürt Kolloid çözeltisinden 5 ml alınarak 2 ml'sinde 2-3 mCi olacak şekilde $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ile işaretleme yapılmıştır. İşaretleme yapıldıktan sonra belirli aralıklarla (15.dakika, 1.saat, 3.saat ve 6.saat) $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin 1.yöntem için Whatman1 - %85'lik Metanol ile Whatman3-Aseton sabit ve hareketli fazları kullanılarak; 2.yöntem için ise yapılan deneyler sonucunda çalışma süresi boyunca çabuk ve güvenilir bir sonuç almamızı sağlayan Whatman3-Aseton, sabit ve hareketli fazları kullanılmış, kromatografi sisteminde radyokimyasal saflık analizi yapılmıştır. İşaretlemeden sonra, radyofarmasötüğün ne kadarlık bir süre içinde kullanılabilceği tespit edilmiştir.

7.3.4.2 Raf Ömrünün Belirlenmesi

Taze hazırlanan Kükürt Kolloid çözeltisinden 5 ml'lik hacimler halinde alınarak steril vakumlu şişelere konulmuştur. Numuneler oda sıcaklığında ve karanlık bir ortamda üç ay bekletilip, belli aralıklarla numune şişelerden alınarak ^{99m}Tc ile işaretleme yapılmış ve numunelerin radyokimyasal saflığına bakılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda radyofarmasötüğün raf ömrü belirlenmiştir.



Şekil 7.3 Deneylerde kullanmış olduğumuz gama sayıcının resmi

8. DENEYSEL SONUÇLAR

8.1 Kükürt Kolloid'in İşaretlenmesine Ait Sonuçlar

8.1.1 Radyokimyasal Safılık

$^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin 7.2.2'de anlatıldığı gibi hazırlanan 15 dakika sonra yapılan radyokimyasal safılık analizleri sonucunda, $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'de tek safsızlık olan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 'in, Whatman1, Whatman3 ve ITLC-SG sabit fazları ile aseton, %85'lik metanol ve %0.9'luk NaCl hareketli fazlarıyla yapılan kromatografilerde çözücü ile sürüklendiği, $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin ise orijinde kaldığı kullanılan sabit fazların radyoaktif değerlendirmeleri sonucunda tespit edilmiştir. Kromatogramlardaki radyoaktivite dağılımları otomatik gama sayıcı yardımıyla ölçülmüştür. Radyokimyasal safılık hesaplamalarında, pik alanındaki sayımların (Cpm) toplam sayıma oranlanması ile %aktivite miktarları verilmiştir. $^{99m}\text{Tc-SC}$ radyofarmasötiginde; $\%^{99m}\text{Tc-SC}$ ve $\%^{99m}\text{TcO}_4^-$ miktarları aşağıda belirtildiği gibi hesaplanmıştır.

A= Aktivite

Cpm= Dakikadaki Sayım Sayısı olmak üzere,

A $^{99m}\text{Tc-SC}$ (Cpm)

$\%^{99m}\text{Tc-SC} = \frac{\text{A } ^{99m}\text{Tc-SC}}{\text{A Toplam (Cpm)}}$

A Toplam (Cpm)

A $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Cpm)

$\%^{99m}\text{TcO}_4^- = \frac{\text{A } ^{99m}\text{TcO}_4^-}{\text{A Toplam (Cpm)}}$

A Toplam (Cpm)

Kromatogramdaki gözlemlenen piklerin bulunduğu yerler R_f değerlerinin dolayısıyla örnekte bulunan radyokimyasal bileşenlerin tanımlanmasını sağlamaktadır. ($^{99m}\text{Tc-SC}$ için $R_f=0$ ve $^{99m}\text{TcO}_4^-$ için $R_f = 0.9$ 'dur). R_f değerleri ise aşağıda gösterildiği gibi hesaplanmıştır.

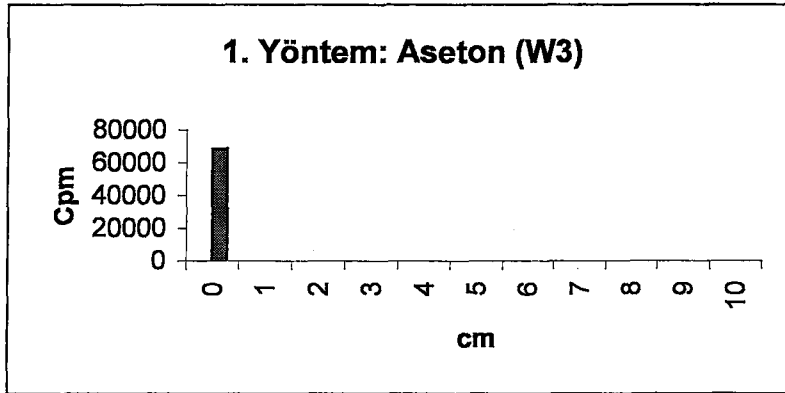
$$R_f = \frac{\text{Radyokimyasal Bileşenin İlerlediği Uzaklık}}{\text{Çözücünün İlerlediği Uzaklık}}$$



1.Yöntemin Deneyleri:

Çizelge 8.1 1.Yöntemin, aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

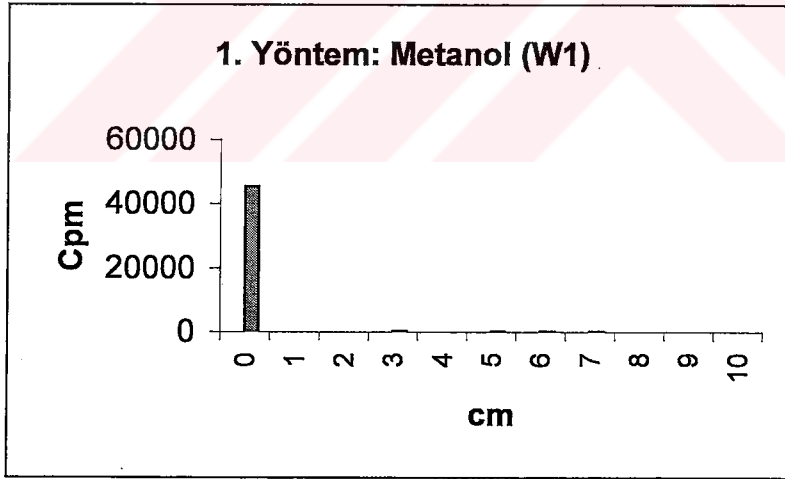
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	Rf		İşaretleme Miktarı%	
				$^{99m}\text{Tc-SC}$	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	$^{99m}\text{Tc-SC}$	$^{99m}\text{TcO}_4^-$
1	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	97,6	1,7
2	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	97,8	1,6
3	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	98,1	0,8
4	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	96,4	3,1
5	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	96,1	3,4
6	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	91,9	7,5
7	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	93,7	6,1
8	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	92,1	7,1
9	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	94,2	3,1
10	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	98,5	0,6
						Ort.= 95,6±3	Ort.= 3,5±3



Şekil 8.1 1.Yöntemin, aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

Çizelge 8.2 1.Yöntemin, metanol (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	Rf		İşaretleme Miktarı%	
				$^{99m}\text{Tc-SC}$	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	$^{99m}\text{Tc-SC}$	$^{99m}\text{TcO}_4^-$
1	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	97,1	1,4
2	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	97,3	1,2
3	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	97,1	1,7
4	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	97,1	1,6
5	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	96,5	1,9
6	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	96,5	1,9
7	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	96,6	2,3
8	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	97,2	2,1
9	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	98,2	0,3
10	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	97,7	1,1
						Ort.= 97,1±0,5	Ort.= 1,5±0,6

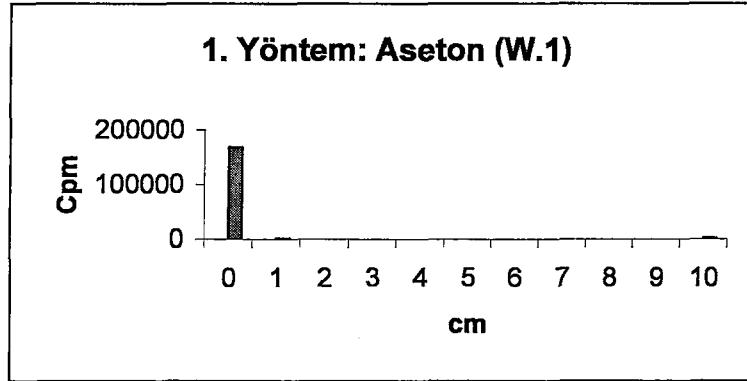


Şekil 8.2 1.Yöntemin, metanol (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

1.Yöntemin bağlanma veriminin ölçümü sırasında sabit ve hareketli fazların verime ne denli etkisi olduğunu belirlemek için Aseton, %85'lik Metanol ve %0.9'luk NaCl hareketli fazları ile Whatman 1, Whatman 3 ve ITLC-SG sabit fazları kullanılarak, birtakım deneyler yapılmıştır. Deneme sonuçları aşağıda belirtildiği gibidir.

Çizelge 8.3 1.Yöntemin, aseton (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

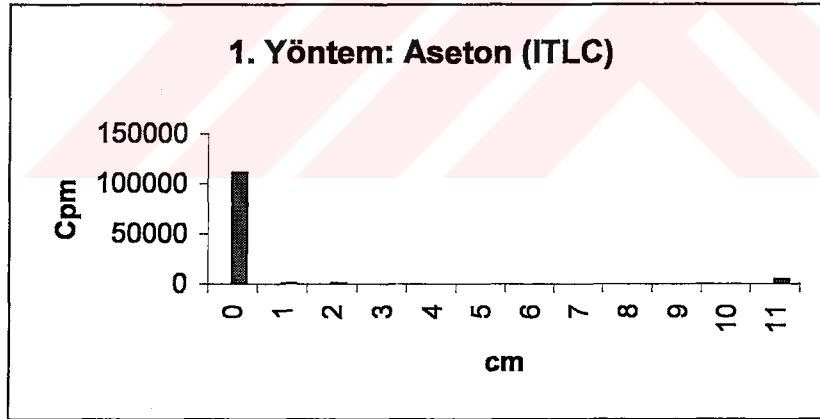
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	W.1	Aseton	0	0,9	99,5	0,1
2	7,4	W.1	Aseton	0	0,9	99,5	0,1
3	7,4	W.1	Aseton	0	0,9	98,4	1,2
4	7,4	W.1	Aseton	0	0,9	98,1	1,5
5	7,4	W.1	Aseton	0	0,9	99,1	0,2
6	7,4	W.1	Aseton	0	0,9	99,1	0,2
						Ort.= 98,9±0,6	Ort.= 0,5±0,7



Şekil 8.3 1.Yöntemin, aseton (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

Çizelge 8.4 1.Yöntemin, aseton (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

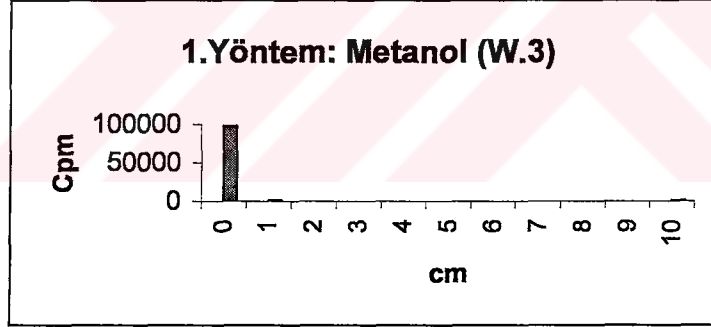
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	ITLC-SG	Aseton	0	0,9	92,2	0,9
2	7,4	ITLC-SG	Aseton	0	0,9	93,1	4,9
3	7,4	ITLC-SG	Aseton	0	0,9	95,1	3,9
4	7,4	ITLC-SG	Aseton	0	0,9	95,1	3,9
5	7,4	ITLC-SG	Aseton	0	0,9	91,8	5,9
6	7,4	ITLC-SG	Aseton	0	0,9	94,1	4,4
						Ort.= 93,6±1,4	Ort.= 3,9±1,5



Şekil 8.4 1.Yöntemin, aseton (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

Çizelge 8.5 1.Yöntemin, metanol (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

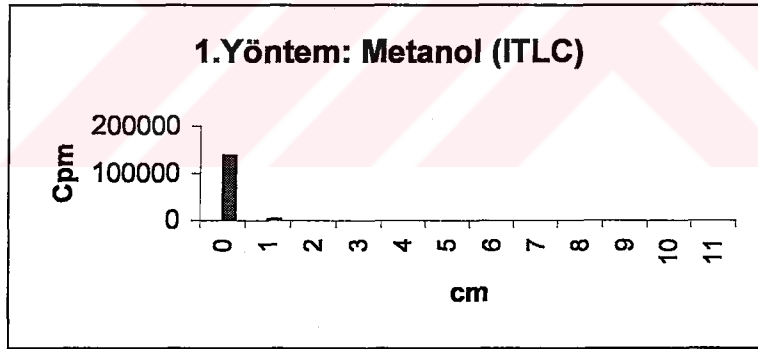
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	W.3	Metanol	0	0,6	98,8	0,4
2	7,4	W.3	Metanol	0	0,6	98,8	0,3
3	7,4	W.3	Metanol	0	0,6	98,4	0,6
4	7,4	W.3	Metanol	0	0,6	98,6	0,6
5	7,4	W.3	Metanol	0	0,6	98,1	0,4
6	7,4	W.3	Metanol	0	0,6	98,8	0,7
						Ort.= 98,6±0,3	Ort.= 0,5±0,1



Şekil 8.5 1.Yöntemin, metanol (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

Çizelge 8.6 1. Yöntemin, metanol (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

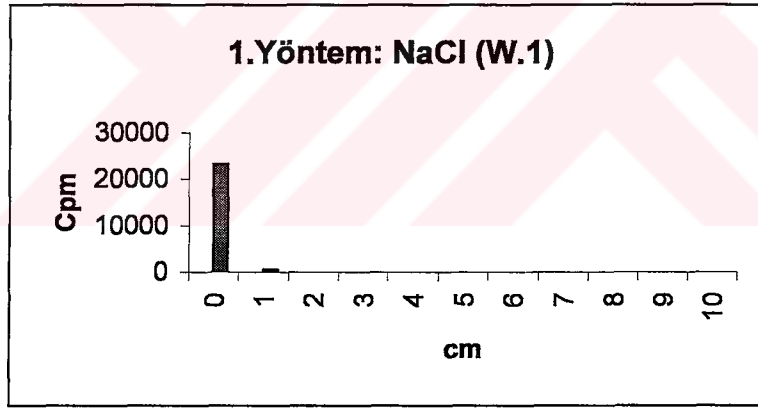
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	ITLC-SG	Metanol	0	0,6	94,2	4,1
2	7,4	ITLC-SG	Metanol	0	0,6	97,8	0,3
3	7,4	ITLC-SG	Metanol	0	0,6	97,5	0,4
4	7,4	ITLC-SG	Metanol	0	0,6	97,2	1,5
5	7,4	ITLC-SG	Metanol	0	0,6	96,9	1,4
6	7,4	ITLC-SG	Metanol	0	0,6	98,1	1,1
						Ort.= 97,1±1,3	Ort.= 1,4±1,3



Şekil 8.6 1.Yöntemin, metanol (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

Çizelge 8.7 1.Yöntemin, NaCl (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

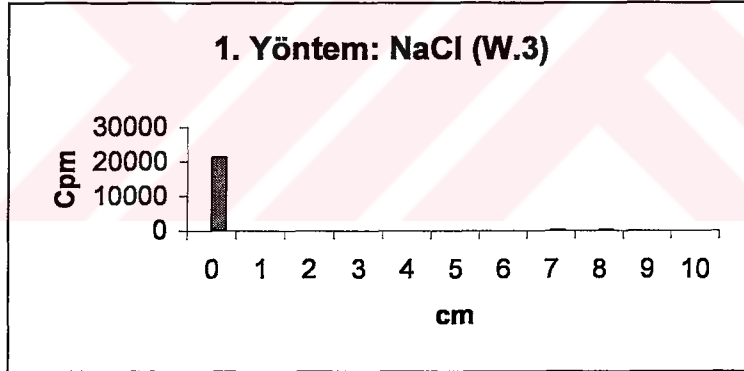
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	W.1	NaCl	0	0,9	97,1	0,2
2	7,4	W.1	NaCl	0	0,9	97,7	0,4
3	7,4	W.1	NaCl	0	0,9	94,8	0,8
4	7,4	W.1	NaCl	0	0,9	99,7	0,6
5	7,4	W.1	NaCl	0	0,9	99,8	0,6
6	7,4	W.1	NaCl	0	0,9	98,1	0,3
						Ort.= 97,9±1,8	Ort.= 0,5±0,2



Şekil 8.7 1. Yöntemin, NaCl (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

Çizelge 8.8 1.Yöntemin, NaCl (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

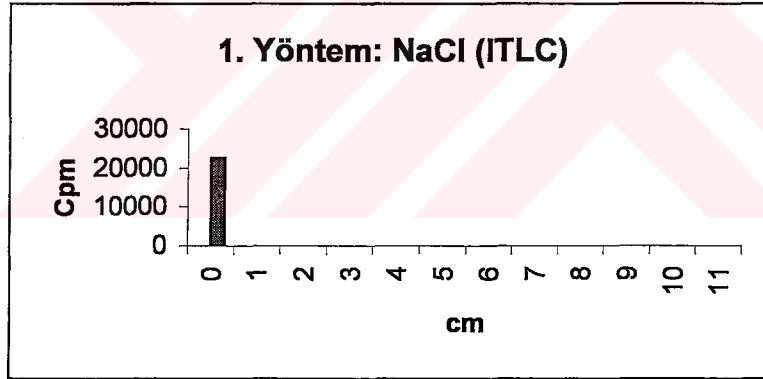
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı %	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	W.3	NaCl	0	0,9	99,4	0,4
2	7,4	W.3	NaCl	0	0,9	99,3	0,3
3	7,4	W.3	NaCl	0	0,9	98,5	0,3
4	7,4	W.3	NaCl	0	0,9	98,6	0,3
5	7,4	W.3	NaCl	0	0,9	98,8	0,2
6	7,4	W.3	NaCl	0	0,9	98,9	0,1
						Ort.= 98,9±0,4	Ort.= 0,2±0,1



Şekil 8.8 1.Yöntemin, NaCl (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

Çizelge 8.9 1.Yöntemin, NaCl (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	ITLC-SG	NaCl	0	0,9	99,1	0,4
2	7,4	ITLC-SG	NaCl	0	0,9	98,5	0,8
3	7,4	ITLC-SG	NaCl	0	0,9	98,7	0,9
4	7,4	ITLC-SG	NaCl	0	0,9	95,1	3,8
5	7,4	ITLC-SG	NaCl	0	0,9	98,2	1,1
6	7,4	ITLC-SG	NaCl	0	0,9	99,9	0,9
						Ort.= 98,2±1,9	Ort.= 1,3±1,5



Şekil 8.9 1. Yöntemin, NaCl (ITLC) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

HCl Konsantrasyon Değişiminin Verime Etkisi:

1.Yöntemin bağlanma verimini arttırabilmek için, kullanılan HCl asidini farklı konsantrasyonlarda hazırlayıp, konsantrasyonun verimi ne şekilde etkilediği araştırılmıştır.

Çizelge 8.10 1.Yöntemin, 1N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

Deney No	HCl	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	1N	W.3	Aseton	0	0,9	98,1	1,1
2	1N	W.3	Aseton	0	0,9	98,6	1,4
3	1N	W.3	Aseton	0	0,9	98,1	1,7
4	1N	W.3	Aseton	0	0,9	98,1	1,5
5	1N	W.3	Aseton	0	0,9	98,1	0,8
6	1N	W.3	Aseton	0	0,9	98,5	0,7
						Ort.= 98,2±0,2	Ort.= 1,2±0,4

Çizelge 8.11 1.Yöntemin, 2N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

Deney No	HCl	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	2N	W.3	Aseton	0	0,9	98,1	0,5
2	2N	W.3	Aseton	0	0,9	98,2	0,5
3	2N	W.3	Aseton	0	0,9	98,1	1,2
4	2N	W.3	Aseton	0	0,9	98,7	0,5
5	2N	W.3	Aseton	0	0,9	94,1	5,1
6	2N	W.3	Aseton	0	0,9	98,1	0,6
						Ort.= 97,5±1,6	Ort.= 1,4±1,7

Çizelge 8.12 1. Yöntemin, 4N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

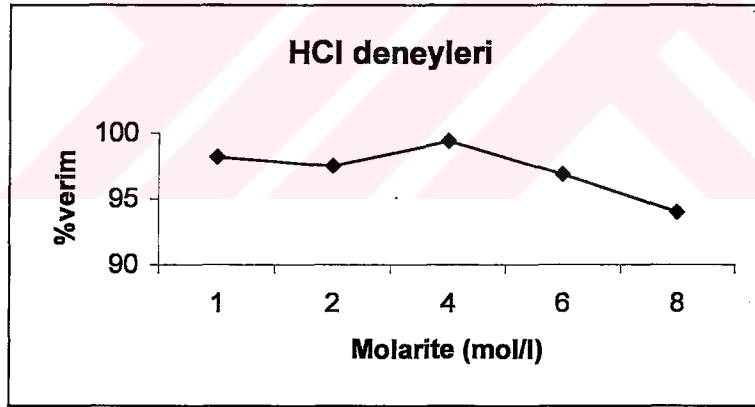
Deney No	HCl	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	4N	W.3	Aseton	0	0,9	99,4	0,1
2	4N	W.3	Aseton	0	0,9	99,2	0,1
3	4N	W.3	Aseton	0	0,9	99,5	0,1
4	4N	W.3	Aseton	0	0,9	99,4	0,1
5	4N	W.3	Aseton	0	0,9	99,5	0,1
6	4N	W.3	Aseton	0	0,9	99,4	0,1
						Ort.= 99,4±0,1	Ort.= 0,1

Çizelge 8.13 1. Yöntemin, 6N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

Deney No	HCl	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	6N	W.3	Aseton	0	0,9	97,1	0,7
2	6N	W.3	Aseton	0	0,9	96,6	0,5
3	6N	W.3	Aseton	0	0,9	97,1	0,5
4	6N	W.3	Aseton	0	0,9	97,1	0,5
5	6N	W.3	Aseton	0	0,9	97,1	0,5
6	6N	W.3	Aseton	0	0,9	97,1	0,6
						Ort.= 97±0,2	Ort.= 0,6±0,1

Çizelge 8.14 1. Yöntemin, 8N HCl; aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

Deney No	HCl	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	8N	W.3	Aseton	0	0,9	93,1	1,1
2	8N	W.3	Aseton	0	0,9	93,1	1,1
3	8N	W.3	Aseton	0	0,9	97,4	0,7
4	8N	W.3	Aseton	0	0,9	92,1	0,6
5	8N	W.3	Aseton	0	0,9	95,4	0,9
6	8N	W.3	Aseton	0	0,9	92,1	1,5
						Ort.= 94±2	Ort.= 1±0,3

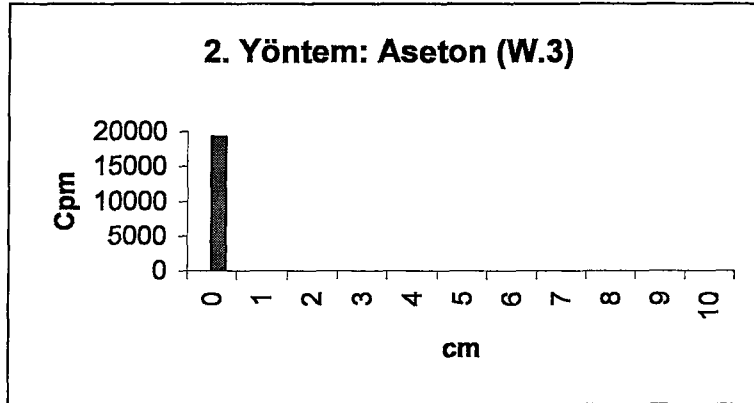


Şekil 8.10 1.Yöntemin, farklı HCl konsantrasyonları ile değişen verim grafiği

2.Yöntem Deneyleri:

Çizelge 8.15 2.Yöntemin, aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

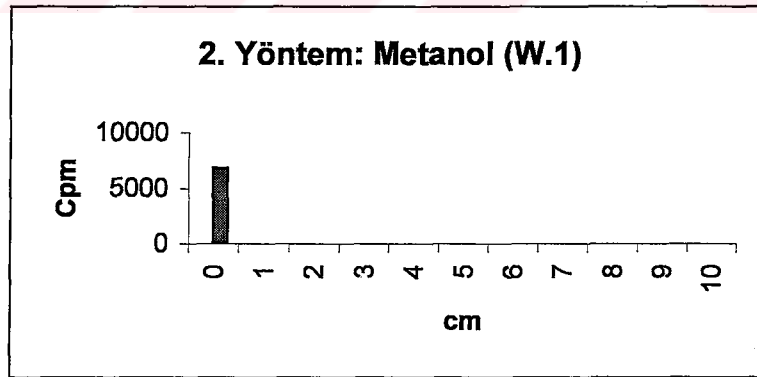
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,6	0,1
2	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,7	0,1
3	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	98,9	0,8
4	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,1	0,9
5	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,5	0,2
6	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,7	0,2
7	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,4	0,1
8	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,9	0,1
9	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,6	0,1
10	7,4	W.3	Aseton	0	0,9	99,6	0,2
						Ort.= 99,5±0,3	Ort.= 0,3±0,3



Şekil 8.11 2. Yöntemin, aseton (W.3) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

Çizelge 8.16 2. Yöntemin, metanol (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen verim hesabı

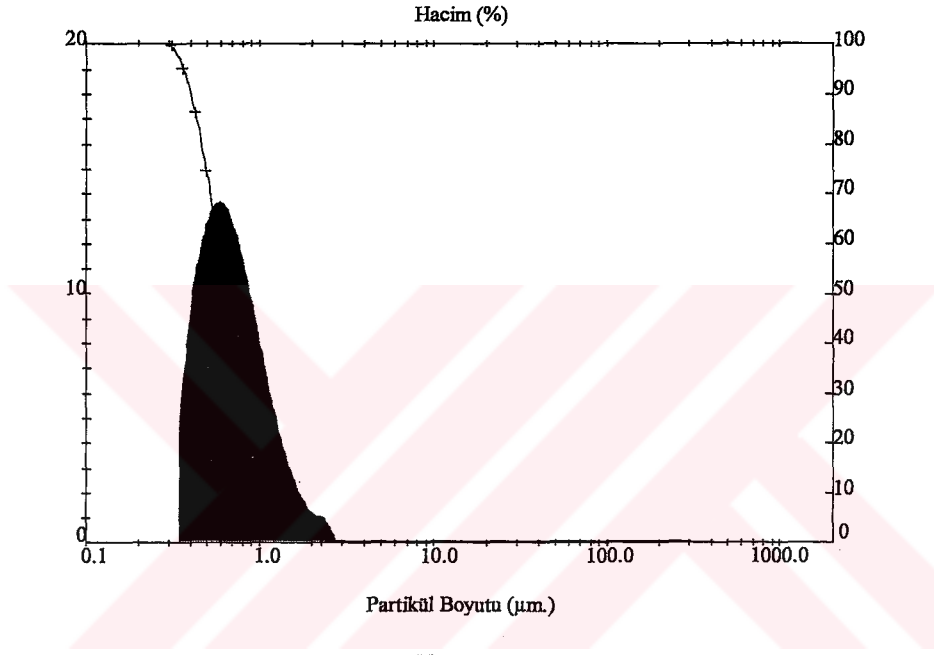
Deney No	pH	Sabit Faz	Hareketli Faz	R _f		İşaretleme Miktarı%	
				^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-SC	^{99m} TcO ₄ ⁻
1	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	98,8	0,9
2	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	98,6	0,4
3	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	99,1	0,5
4	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	99,3	0,4
5	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	99,4	0,6
6	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	99,2	0,5
7	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	99,5	0,3
8	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	99,5	0,3
9	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	99,4	0,5
10	7,4	W.1	Metanol	0	0,6	99,2	0,5
						Ort.= 99,2±0,3	Ort.= 0,5±0,2



Şekil 8.12 2. Yöntemin, metanol (W.1) hareketli ve sabit fazları kullanılarak elde edilen sonuçların grafiği

8.1.2 Ortalama Tanecik Büyüklüğü

$^{99m}\text{Tc-SC}$ çözeltisi 7.2.2’de anlatıldığı gibi hazırlandı ve 7.3.3’de açıklandığı gibi Mastersizer Micro MAF 5000 cihazı kullanılarak ortalama tanecik büyüklüğü belirlenmiştir. Elde edilen verilerin ortalaması alınarak, sonuçlar Çizelge 8.17 ve Şekil 8.13’de gösterilmiştir.



Şekil 8.13 2.Yöntem ile elde edilen $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin ortalama tanecik boyutu analizi

Çizelge 8.17 2.Yöntem ile elde edilen $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin ortalama tanecik boyutu verileri

ID: HANZADE	Run No: 6	Measured: 27.5.2004 10:12					
File: HANZADE	Rec. No: 23	Analysed: 27.5.2004 10:23					
Path: C:\SIZERM\DATA\		Source: Analysed					
Sampler: MS1		Measured Beam Obscuration: 15.3 %					
Presentation: 4RHD	Analysis: Polydisperse	Residual: 2.505 %					
Modifications: None							
Conc. = 0.0010 %v/v	Density = 10.000 g/cm ³	S.S.A = 0.9541 m ² /g					
Distribution: Volume	D[4, 3] = 0.76 µm	D[3, 2] = 0.63 µm					
D(v, 0.1) = 0.40 µm	D(v, 0.5) = 0.65 µm	D(v, 0.9) = 1.25 µm					
Span = 1.295E+00	Uniformity = 4.114E-01						
Size (µm)	Volume Under%	Size (µm)	Volume Under%	Size (µm)	Volume Under%	Size (µm)	Volume Under%
0.31	0.00	1.95	98.09	12.21	100.00	76.32	100.00
0.36	4.71	2.28	99.18	14.22	100.00	88.91	100.00
0.42	13.50	2.65	100.00	16.57	100.00	103.58	100.00
0.49	25.26	3.09	100.00	19.31	100.00	120.67	100.00
0.58	38.62	3.60	100.00	22.49	100.00	140.58	100.00
0.67	52.16	4.19	100.00	26.20	100.00	163.77	100.00
0.78	64.65	4.88	100.00	30.53	100.00	190.80	100.00
0.91	75.24	5.89	100.00	35.56	100.00	222.28	100.00
1.06	83.56	6.63	100.00	41.43	100.00	258.95	100.00
1.24	89.63	7.72	100.00	48.27	100.00	301.68	100.00
1.44	93.77	9.00	100.00	56.23	100.00		
1.68	96.43	10.48	100.00	65.51	100.00		

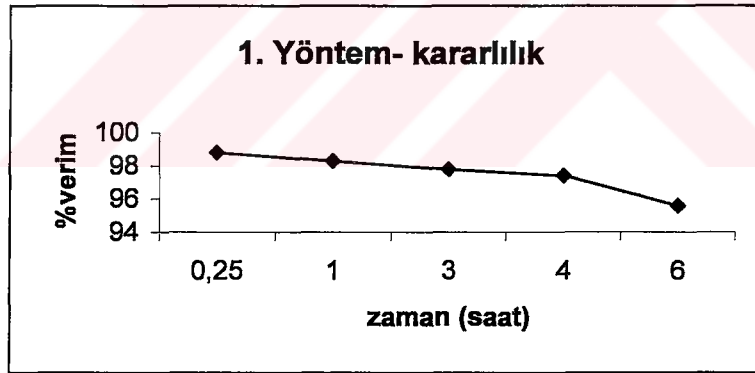
8.1.3 Kararlılık Sonuçları

8.1.3.1 Kullanım Süresinin Belirlenmesine Ait Sonuçlar

7.2.2'de anlatıldığı gibi SC çözeltisinin işaretlenmesi yapıldıktan sonra, hazırlanan çözeltiden belirli zaman aralıklarında (15dk, 1 saat, 3 saat, 4 saat, 6 saat) örnekler alınıp Whatman3-Aseton sabit ve hareketli fazları kullanılarak yapılmış olan analizleri sonucu $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin radyokimyasal saflığı saptanmıştır. Elde edilen veriler Çizelge 8.18 ve 8.19 ile Şekil 8.14 ve 8.15'de gösterilmiştir.

Çizelge 8.18 1.Yönteme göre hazırlanan $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'in işaretleme veriminin zamana bağlı değişimi (pH=7.4, İşaretleme Aktivitesi=2.5 mCi)

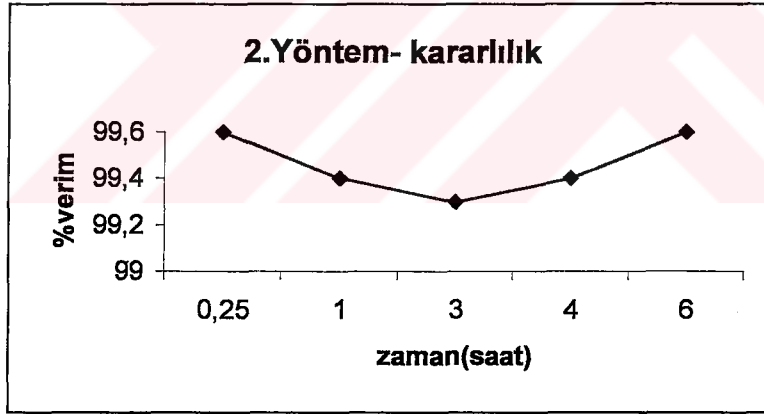
Zaman (saat)	% Aktivite				% Ortalama
	1.Deney	2.Deney	3.Deney	4.Deney	
0,25	98,9	98,8	98,8	98,6	98,8±0,1
1	98,4	98,4	98,4	98,1	98,3±0,1
3	98,1	97,9	97,6	97,6	97,8±0,2
4	97,5	97,5	97,4	97,2	97,4±0,1
6	97,1	95,4	95,1	95,1	95,6±0,8



Şekil 8.14 1.Yönteme göre hazırlanan $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin işaretleme veriminin zamana bağlı değişimi (pH=7.4, İşaretleme Aktivitesi=2.5 mCi)

Çizelge 8.19 2.Yönteme göre hazırlanan $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin işaretleme veriminin zamana bağlı değişimi (pH=7.4, İşaretleme Aktivitesi=2.5 mCi)

Zaman (saat)	% Aktivite				% Ortalama
	1.Deney	2.Deney	3.Deney	4.Deney	
0,25	99,6	99,6	99,6	99,5	99,6±0,1
1	99,1	99,3	99,4	99,9	99,4±0,3
3	99,6	99,6	98,9	99,2	99,3±0,3
4	99,3	99,3	99,5	99,4	99,4±0,1
6	99,5	99,6	99,7	99,6	99,6±0,1



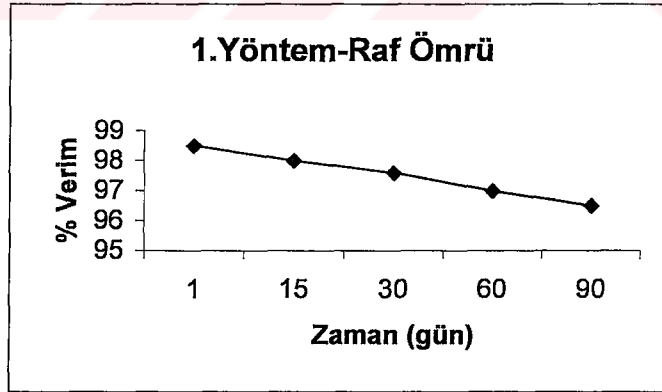
Şekil 8.15 2.Yönteme göre hazırlanan $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin işaretleme veriminin zamana bağlı değişimi (pH=7.4, İşaretleme Aktivitesi=2.5 mCi)

8.1.3.2 Raf Ömrünün Belirlenmesine Ait Sonuçlar

1. ve 2. Yönteme göre hazırlanmış olan SC çözeltisinin raf ömrünü belirlemek için beklenen üç aylık süre boyunca oda sıcaklığında ve karanlık bir ortamda saklanan çözeltinin çeşitli zaman aralıklarında yapılan radyokimyasal saflık analiz sonuçları Çizelge 8.20'de ve Şekil 8.16'da gösterilmiştir.

Çizelge 8.20 Raf ömrünün 1.Yönteme göre $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin işaretleme verimi üzerine etkisi (pH=7.4, işaretleme aktivitesi=2.5 mCi)

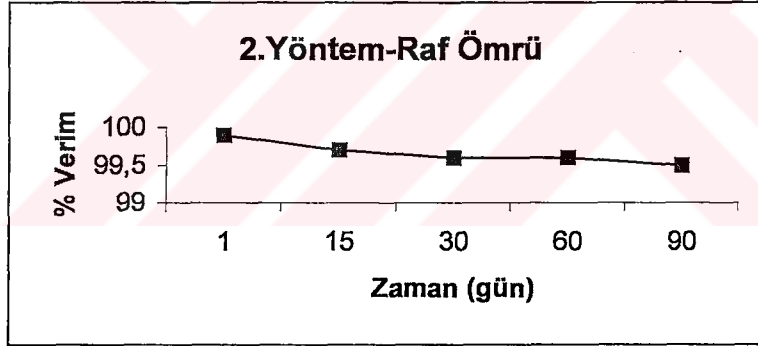
Zaman (gün)	% Verim
1	98,5±0,1
15	98±0,1
30	97,6±0,2
60	97±0,2
90	96,5±0,3



Şekil 8.16 Raf ömrünün 1.Yönteme göre $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'in işaretleme verimi üzerine etkisinin grafiği (pH=7.4, işaretleme aktivitesi=2.5 mCi)

Çizelge 8.21 Raf ömrünün 2.Yönteme göre $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin işaretleme verimi üzerine etkisi (pH=7.4, işaretleme aktivitesi=2.5 mCi)

Zaman (gün)	% Verim
1	99,9±0,1
15	99,7±0,1
30	99,6±0,1
60	99,6±0,1
90	99,5±0,1



Şekil 8.17 Raf ömrünün 2. Yönteme göre $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin işaretleme verimi üzerine etkisinin grafiği (pH=7.4, işaretleme aktivitesi=2.5 mCi)

9. SONUÇ

Elde edilen sonuçlara göre; iki farklı yöntem ile Tc-99m-Kükürt Kolloid radyofarmasötiği hazırlanmıştır. Yapılan kalite kontrol deneyleri sonucunda denenilen 2.Yöntemle ortalama olarak $99.5 \pm 0,3$ gibi yüksek bir verime ulaşılmıştır. Bunun yanı sıra, 1.Yöntemin verimini arttırabilmek için HCl asidinin konsantrasyonunda ve sabit ile hareketli fazlarda da değişiklikler yapılmıştır. Sonuç olarak; hazırlanmış olduğumuz radyofarmasötik için; en uygun HCl konsantrasyonun 3N, en iyi sonucu veren sabit ve hareketli fazların ise Aseton-W3 olduğuna karar verilip, bu veriler doğrultusunda 2.Yöntem geliştirilmiştir.

Çalışmada hazırlanan $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin yapılan analizlerinde, hazırlanan çözeltideki radyokolloidal taneciklerin hepsinin $1.25 \mu\text{m}$ 'den küçük olduğu ve taneciklerin boyutunun $0.40-0.65 \mu\text{m}$ arasında değiştiği "LALLS" tekniği ile çalışan Mastersizer Micro cihazıyla bulunmuştur.

Ayrıca, SC çözeltisinin minimum üç ay süre ile saklanabileceği ve ^{99m}Tc ile işaretlendikten sonra 6 saat bozulmadan kararlı kalabileceği tespit edilmiştir. Gerek tanecik büyüklüğü gerekse nükleer tıp uygulamalarına olanak sağlayan kullanım süresi göz önüne alındığında, çalışmada hazırlanan $^{99m}\text{Tc-SC}$ 'nin özelliklerinin karaciğer, dalak ve kemik iliği sintigrafi çalışmaları için uygun olduğu ve kit halinde hazırlanmasının mümkün olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

Banerjee, S., Raghavan, M., Pillai, A., Ramamoorthy, N., (2002), "Evaluation of Tc-99m in Diagnostic Radiopharmaceuticals", Seminars in Nuclear Medicine, XXXI, 4 Oct., 260-277.

Belcher, E.H., Wetter, H., (1971), Radisotopes in Medical Diagnosis, London, Butterworths, 1-18.

Berkem, A.R., (1968), Fizikokimya, İstanbul.

Billingham, M.W., Jette, D., (1979), "Colloidal Particle-Size Determination by Gel Filtration", J.Nucl.Med., 20:133-137.

British Pharmacopeia, (1983), HMSO, London.

Chilton, H.M., (1986), Nuclear Pharmacy An Introduction to the Clinical Application of Radiopharmaceuticals: Radiation Control and Protection.

Cobble, J., Nelson, C.M., Parker, G.W., (1952), "Chemistry of Technetium, II Preparation of Technetium Metal", J.Am.Chem.Soc., 74:1852.

Cohen, M.B., Weinstein, M.B., Smoak, W., (1970), "Reducing Particle Size in ^{99m}Tc-Sulfur Colloid Preparations", J.Nucl.Med., 11:767-768.

Coupal, J.J., (1989), "Technetium-99m Radiochemical Assay by Rapid Filtration : A Superior Alternative to Chromatography", J.Pharm.Sci., 78:490-493.

Davis, M.A., Jones, A.G., Trindade, H., (1974), "A Rapid and Accurate Method for Sizing Radiocolloids", J.Nucl.Med., 15:923-928.

Demir, M., (2000), Nükleer Tıp Fiziği, İstanbul.

Demir, M., (2000), Nükleer Tıp Fiziği, İstanbul.

Dewanjee, M.K., Rao, S.A., (1983), Radiotracers for Medical Applications, CRC Press, Florida.

Ercan, T.M., (1989), Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, Ankara.

Erkut, H., Tüzün, Ş., (1984), Kolloid Kimya, İstanbul.

Eshima, D., Eshima, L.A., Gotti, N.M., Stephen, C.H., Carrie, A.A., Terry, G.B., Vansant, J.P., Naomi, P.A., Andrew, T.T., (1996), "Technetium-99m-Sulfur Colloid for Lymphoscintigraphy: Effects of Preparation Parameters", J.Nucl.Med., 37:1575-1578.

Frier, M., Griffiths, P., Ramsey, A., (1981), "The Physical and Chemical Characteristics of Sulphur Colloids", Eur.J.Nucl.Med., 6:255-260.

Gottschalk, A., Potchen, E.J., (1932), Golden's Diagnostic Radiology, Diagnostic Nuclear Medicine, Laurence L. Robbins(ed).

Görpe, A., Cantez, S., (1992), Pratik Nükleer Tıp, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı.

Harper, P.V., Lathrop, P.A., Gottschalk, A., (1965), Pharmacodynamics of Some Technetium-99m, Preparations, Pharmaceuticals, Prooceding of Held, At The Oak Ridge Institue of Nuclear Studies and Operating Unit of Oak Ridge Associated Universities.

Hung, J.C., Wiseman, G.A., Wahner, H.W., Mullan, B.P., Taggart, T.R., Dunn, W.L., (1995), "Filtered Technetium-99m-Sulfur Colloid Evaluated for Lymphoscintigraphy", J.Nucl.Med., 36:1895-1901.

Hung, C.J., Wiseman, G.A., Wahner, H.W., Mullan, B.P., Taggart, T.R., Dum, W.L., (1995), "Filtered Technetium-99m-Sulfur Colloid Evaluated for Lymphoscintigraphy", J.Nucl.Med., 36:1895-1901.

Jeong, J.M., Lee, Y.J., Kim, Y.J., Chang, Y.S., Lee, S.L., Chung, J.K., Song, Y.W., Lee, M.C., (2000), "Preparation of Rhenium-188-Tin Colloid as A Radiation Synovectomy Agent and Comparison with Rhenium-188-Sulfur Colloid", *Appl.Rad. and Isot.*, 52:851-855.

Jirgensons, B., Straumanis, M.E., (1954), *A Short Textbook of Colloid Chemistry*, London.

Jovanovic, V., Konstantinovska, D., Milivojevic, K., Bzenic, J., (1981), "Determination of Radiochemical Purity and Pharmacokinetic Parameters of ^{99m}Tc -Sulfur Colloid and ^{99m}Tc -Tin Colloid" *Nuklearmedizin*, 20:279-282.

Karesh, S.M., (1996), *Nuclear Medicine*, W.E. Barnes, Moby (ed), St. Louis, Missouri.

Kelly, W.N., Ice, R.D., (1973), "Pharmaceutical Quality of Technetium-99m Sulfur Colloid", *Amer.J.Hosp.Pharm.*, 30:817-820.

Kowalsky, R.J., (1987), *Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice*, Baum S.(ed), Appleton, Lange, Norwalk, Connecticut, 75-90.

Krogsgaard, O.W., (1976), "Technetium-99m-Sulfur Colloid In vitro Studies of Various Commercial Kits", *Eur.J.Nucl.Med.*, 1:31-35.

Lamb, J.F., Kramer, H.H., (1983), *Radiotracers for Medical Applications*, Garimella VSR(ed), CRC Press, Florida.

Mease, R.C., Lambert, C. (2002), "Newer Methods of Labeling Diagnostic Agents with Tc-99m" *Seminars in Nuclear Medicine*, XXXI, 4 Oct., 278.

Molinsky, V.J., (1982), "A Review of ^{99m}Tc Generator Technology", *Int.J.Appl.Radiat.Isot.*, 33:811-819.

Peacock, R.D., (1973), *Comprehensive Inorganic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford.

Perrier, C., Segre, E., (1939), "Some Chemical Properties of Element 43", J.Chem.Phys., 7:1555.

Ramamoorthy, N., (1993), Isotope Technology, Purav Marg V.N.(ed), India.

Richards, P., (1965), "The Technetium-99m Generator", Radioactive Radiopharmaceutical Proceeding of Symposium Held at the Oak Ridge Institute of Nuclear Studies an Operating Unit of Oak Ridge Associated Universities, 1-32.

Richards, P.L., Ege, N.G., (1970), "The Evolution of Methods for The Preparation of Technetium-99m Sulfur Colloid", Amer.J.Hos.Pharm., 27:827-831.

Saha, G.B., (1984), Fundemantals of Nuclear Pharmacy, Saha G.B.(ed), New York.

Saha, G.B., (1992), Fundemantals of Nuclear Pharmacy, Saha G.B.(ed), New York.

Sompsan, C.A., (1999), "Practical and Physicochemical Aspest of the Preparation of ^{99m}Tc -Labeled Radiopharmaceuticals", Textbook of Radiopharmacy Theory and Practic, Gordon and Breach Science Publishers, 4:37-51.

Sorenson, J.A., Phelps, M.E., (1987), Physics in Nuclear Medicine, Sorenson J.A.(ed), W.B.Saunders Company, Philadelphia.

Steigman, J., Solomon, N.A., Hwang, Y., (1986), "Technetium-99m-Sulfur Colloid", Int.J.Rad.Appl. and Inst., 37:223-229.

Tsopelas, C.,(2001), "Particle Size Analysis of ^{99m}Tc -Labeled and Unlabeled Antimony Trisulfide and Rhenium Sulfide Colloids Intended for Lymphoscintigraphic Application" The J.of Nuc.Med., 42:460-466.

United States Phramacopei, (1995), USP XXII Mo-99 Breaktrough Testing, United States Pharmacopoeid Convention, Inc, Rockuille,Md.

Ünak, P., Kırılmaz, L., (1997), Radyofarmasi Ders Notları, İzmir.

Wagner, H.N., Emmous, H., (1965), "Characteristics of An Ideal Radiopharmaceutical", Proceeding of A Symposium Held At The Oak Ridge Associated Universities, 1-4 Nov. 1:1-32.

Wang, T.S.T., Fawwaz, R.E., Johnson, L.J., Mojdehi, G.E., (1980), "Boneseeking Properties of Tc-99m Carbonyl Diphosphonic Acid, Dihydroxymethylene Diphosphonic Acid and Monohydroxy Phosphonic Acid: Concise Communication", J.Nucl.Med., 21:767.

Warbick, A., Ege, G.N., Henkelman, R.M., Maier, G., Lyster, D.M., (1977), "An Evaluation of Radiocolloid Sizing Techniques", J.Nucl.Med., 18:827-834.

Winchell, H.S., Landaw, S.A., (1970), "A Safe, Rapid Preparation Method for ^{99m}Tc-Sulfur Colloid", J.Nucl.Med., 11:182-183.

Wolf, A.P., (1981), "Terminology Concerning Specific Activity of Radiopharmaceuticals", J.Nucl.Med., 22:1-42.

Yaşar, S., Yüce, Ö., Köksal, M., Altunkaya, M., Türer, A., Çelebi, N., Yaşar, D., Yılmaz, F., Ataksor, B., (2002), Radyasyon Korunması Kurs Notları, TAEK, İstanbul.

Zhang, Z., Lipszyc, H., Zaretsky, V., Krynyckiy, B.R., Machac, J., (2003), "Preparation of High Specific Activity ^{99m}Tc-Sulfur Colloid", J.Label.Comp.Rad., 46:1-403.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi 02.09.1979

Doğum Yeri Bakırköy

Lise 1994-1997 Gürsoy Koleji

Lisans 1997-2001 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

Lisans 2000-2003 Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya-Metalurji Fak.
Kimya Mühendisliği Bölümü

Yüksek Lisans 2002-2004 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enst.
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

