

Radyofarmasötiklerin kullanımı için genel kılavuz

Radyofarmasi çalışma grubu

Yakup Yürekli, Serpil Erdoğan
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer
Tıp Anabilim Dalı

Fatma Berk
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı

Ayfer Soylu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı

Özden Ülker, Türkan Ertay, Cengiz Taşçı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı

M. Sami Taner
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim
Dalı

Serdar Aday
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer
Tıp Anabilim Dalı

Perihan Ünak
Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer
Uygulamalar Anabilim Dalı

1. Amaç

Bu kılavuz Türkiye Nükleer Tıp Derneği Radyofarmasi Çalışma Grubu tarafından nükleer tıp klinik uygulamalarında kullanılan radyofarmasötiklerin çoğu için geçerli olacak genel ilke, kural ve yöntemlerin belirlenmesi amacıyla hazırlanmıştır.

2. Temel Bilgiler ve Tanımlar

A. Tıbbi görüntüleme enerji ile biyolojik dokuların etkileşimi esasına dayanır. Nükleer tıpta tanısal bilgi vücuda verilen radyofarmasötiklerin vücuttaki dağılımları ve bunun zamanla ilişkisi değerlendirilerek elde edilir. Radyofarmasötikler radyasyon yayan radyonüklidler içeren maddelerdir. Radyofarmasötüğün vü-

cutta dağılımını, fizikokimyasal özellikleri, saflığı, işaretleme-yeterliliği ve stabilitesi, hastanın patofizyolojik durumu ve etkileşen ilaçların varlığı ya da yokluğu belirler. Radyofarmasötiklerin vücut içindeki dağılımlarının dinamik ya da statik görüntüleri bir gama kamera ya da görüntülenen radyofarmasötik için uygun cihazlarla elde edilir. Radyofarmasötik verilmesini takiben özgül dokularda ya da biyolojik örneklerde radyoaktivite ölçümüyle görüntüleme-dışı prosedürler gerçekleştirilebilir. Radyofarmasötiklerin belli alanlarda tutulumu ve birikimiyle elde edilen yüksek dozda radyasyon tedavisi amacıyla kullanılabilir.

B. Fizyolojik ve farmakolojik girişimler organ fizyolojisinde değişiklik yaparak ve verilen radyofarmasötüğün dağılımını etkileyerek nükleer tıp incelemesinin duyarlılığını ve özgüllüğünü artıran işlemlerdir.

3. İşlemler

A. Radyofarmasötiklerin klinik kullanımı

1. Tüm işlemlerin yapılabilmesi için talep eden doktorun yazılı istemi gereklidir. İstem formunda istenen işlem yazılmış ya da işaretlenmiş olmalı, ayrıca klinik ön tanı, çalışmanın amacı ve hastanın kullandığı ilaçları da içeren klinik bilgi ve ilişkili olması muhtemel laboratuvar ve görüntüleme bulguları belirtilmelidir. İstek formları işlemden önce nükleer tıp doktoru tarafından değerlendirilmeli; kullanılacak radyofarmasötik ve verilecek doz, uygulama yolu ve gerektiğinde enfüzyon hızı yazılmalıdır. Standart uygulaması yapılan ve kılavuzu olan işlemler için sonuncuların yapılmasına gerek olmayabilir.

2. Laboratuvar hazırlanan ve kullanıma verilen tüm radyofarmasötiklerin seçimi ve güvenli uygulamasından, kullanılacak radyofarmasötüğün hazırlanması talimatını veren nükleer tıp hekimi sorumludur.

3. Radyofarmasist veya radyofarmasi teknisyeni hazırladığı ve kullanım için verdiği radyofarmasötüğün kalitesinden ve doğruluğundan sorumludur.

4. Radyofarmasötiklerin ve birlikte verilebilecek ilaçların hazırlanması, kalite kontrolü, dağıtımı ve hastaya uygulanması kanun ve yönetmeliklere uygun olmak üzere yetki verilmiş personelce yapılabilir.

5. Her türlü terapötik radyofarmasötüğün verilebilmesi için nükleer tıp hekimi tarafından yazılmış imzalı bir talimat olmalıdır.

6. Uygulamadan önce radyofarmasötüğün adı, hasta-

Bu kılavuz Society of Nuclear Medicine'in "Procedure Guideline for the Use of Radiopharmaceuticals"ı temel alınarak hazırlanmıştır.

nın kimliği ve uygulama yolu belirlenmeli ve kontrol edilmelidir. Post-menarş ve pre-menapozal kadın hastalar gebelik, laktasyon ve emzirme yönünden sorgulanmalıdır. Gerekli görülen durumlarda gebelik testi yaptırılmalıdır.

7. Hastaya verilecek her radyofarmasötüğün dozu ölçülmüş ve enjektör veya taşıyıcı kap üzerine etiketleme yöntemiyle yazılmış olmalıdır. Doz sorumlu doktorun verdiği talimata veya her nükleer tıp bölümünün sahip olduğu prosedür el kitabında belirtilen miktara uygun olmalıdır. Laboratuardan kullanım için çıkan radyofarmasötüğün dozu yukarıda belirtilen dozun en fazla %10 altında veya üstünde olabilir. Hastaya verilen nihai doz hastanın nükleer tıp dosyası ya da takip formuna kaydedilmelidir.

8. Radyofarmasötikler Radyofarmasötik Yönetmeliğinde belirtilen kurallara ve standartlara uygun olmalıdır. Kalite kontrol testlerinde bu standartları hala taşıdıkları gösterilmedikçe, üretici firmanın belirttiği son kullanım tarihi geçmiş radyofarmasötikler kullanılmalıdır. Herhangi bir uyumsuzluk ya da yanlışlık uygulama öncesinde belirlenmeli ve düzeltilmelidir.

9. Henüz lisans verilmemiş radyofarmasötikler, Sağlık Bakanlığı Etik Kurulu izniyle, araştırma amacıyla kullanılabilir.

B. Jeneratörlerin sağımı ve kitlerin hazırlanması

1. Bir jeneratör sağılacağında, sağılacak jeneratör ve sağım hacmi jeneratörün kalibrasyonu ve daha önce yapılan sağımlara göre seçilmelidir. Sağılan radyoaktivite miktarı ve ana radyonüklid safsızlığının miktarı ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Safsızlığın miktarının uygun sınırlarda olduğu ortaya konmalıdır. Sağımın son hacmi, sağımı yapan kişi, sağımın tarihi ve saati kaydedilmelidir. Sağım işlemi sırasında gerekli ve uygun radyasyon güvenliği önlemleri alınmalıdır.

2. Radyofarmasötik üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde hazırlanmalıdır. Nükleer tıp hekimi ve yetkili radyofarmasist hazırlanan radyofarmasötüğün gerekli kriterleri karşıladığının ortaya konmasından sorumludurlar.

3. Parenteral ya da oftalmik radyofarmasötiklerin hazırlanması ve taşınmasında aseptik çalışma kuralları izlenmelidir.

4. Kapsamlı bir radyofarmasötik kalite kontrol programı geliştirilmeli ve uygulamaya konmalıdır. Bu programın içeriği, uygulama tipi, mevcut ekipman ve personele uygun olmalıdır. Radyofarmasötik kalite kontrol programının içinde olması gereken parametreler şunlardır: (a) kimyasal saflık; (b) radyokimyasal saflık; (c) radyonüklidlik saflık; (d) biyolojik saflık (sterilite ve apirojenite); (e) farmasötik saflık (ör. pH, partikül boyutu, yabancı partikül yokluğu).

C. Pozitron yayan radyofarmasötikler

Pozitron emisyon tomografisinde kullanılan radyo-

farmasötikler; hazırlanmaları için uygun olanak/ekipman ve uzmanlaşmış personel gerektirirler.

D. Kayıt tutma

1. Lisans kuralları, Radyasyon Güvenliği Tüzüğü, Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği ve tıbbi kayıtlarla uyumlu şekilde, tüm radyofarmasötiklerin teslimat, kullanım, hastaya uygulama ve atıklarıyla ilgili kayıtları tutulmalıdır.

2. Radyoaktif madde içeren paketlerin teslim alınmasına ilişkin kayıtlar malzemenin tanınması, fiziksel hasar ve dışardan kontaminasyon kontrolünü de içermelidir. Radyoaktif maddenin teslimatı ile ilgili dökümanlar ve kayıtlar kanuni düzenlemelere uygun şekilde tutulmalı ve saklanmalıdır. Bu kayıtlarda radyofarmasötüğün adı, kaynağı, aktivite miktarı ve kalite kontrol testlerinin sonuçları belgelenmelidir. Belirlenecek uygunsuzluklar üretici firmaya, TNTD Radyofarmasi Çalışma Grubu'na ve Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'na bildirilmelidir.

3. Laboratuarda hazırlanan tüm radyofarmasötikler için hazırlama tarih ve saati, miktarı, kullanılan radyoaktivitenin konsantrasyonu, kalite kontrol verileri, son kullanma zamanı, atık bilgisi, hazırlayan kişinin adı içeren kayıtlar tutulmalıdır.

4. Tüm radyofarmasötikler için, radyofarmasötüğün adı, verilen radyoaktivitenin miktarı, hasta kimliği, veren kişinin adı, uygulama yolu, tarih ve zamanı hastanın nükleer tıp dosyasına veya hasta takip formuna yazılmalıdır.

5. Doz kalibratörünün sabitlik, doğruluk, doğrusalık ve geometrik varyasyon testlerinin kayıtları tutulmalıdır.

6. Tüm radyoaktif materyallerin atılmaları Özel İşlem Gerektirmeyen Radyoaktif Atıklara İlişkin Yönetmeliğe ve kurumsal kurallara uygun şekilde yapılmalıdır. Radyoaktif atıkların muafiyeti olan miktarlar dışında kurumun normal tıbbi atıklarına karışmayacak şekilde yapılabilmesini sağlayacak kurumsal yöntemler geliştirilmelidir.

E. Advers (ters/beklenmeyen) etkiler

Radyofarmasötiklerin verilmesine bağlı olarak oluşan advers etkiler saptanmalı ve belgelenmelidir. Bunlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği Radyofarmasi Çalışma Grubu advers etki sorumlusuna ve üretici firmaya raporla bildirilmelidir.

F. Yanlış radyofarmasötik uygulamaları

Doğru radyofarmasötüğün doğru hastaya, doğru zamanda, doğru dozda ve doğru yoldan verilmesini sağlayacak ve yanlış uygulamaların bildirimini ile ilgili düzenlemeler yapılmalıdır. Yanlış uygulama durumlarında Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği hükümlerine uygun davranılmalı ve Türkiye Atom Enerjisi Kurumu durum hakkında bilgilendirilmelidir.

G. İşaretli kan ürünleri ile ilgili özel yaklaşımlar

Tüm yanlış radyofarmasötik uygulamaları önemlidir, ancak işaretli kan ürünlerinin yanlış uygulamalarını önlemek için özel önlemler alınmalıdır. İşaretleme için hastadan kan alınmasını gerektiren bu prosedürler kanın işaretlendikten sonra başka hastaya verilmesi riskini taşımaktadır.

İşaretleme amacıyla kan alınması ve işaretlendikten sonra verilmesi, yanlış hastaya enjeksiyon ve çalışanların kontaminasyonu risklerini ortadan kaldırmaya yönelik özel önlemler alınmasını gerektirir.

H. İlaç etkileşimleri ve değişmiş dağılım paternleri

1. Radyofarmasötiklerin in vivo dağılımları hastaya verilmekte olan ilaçlar ve önceki tansal tetkikler (örn. kontrastlı görüntülemeler ve daha önce verilmiş radyofarmasötikler) tarafından değiştirilebilmektedir. Nükleer tıp hekimi dökümanate edilmiş ilaç-radyofarmasötik etkileşimlerinin bilincinde olmalıdır. Bir nükleer tıp tetkiki planlanırken ve sonuçlarda beklenenden farklı dağılım paterni gözlemlendiğinde bu etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Radyofarmasötiklerin formülasyonundaki problemler de dağılım paternlerinde değişikliğe sebep

olabilir. Hastaya verilmeden önce yapılacak uygun kalite kontrol işlemleriyle böyle problemler saptanmalıdır. Açıklanamayan görüntü bulgularının değerlendirilmesinde formülasyonla ilişkili dağılım paterni değişikliği olasılığı akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Procedure Guideline for the Use of Radiopharmaceuticals. Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual. 2001-2002, 77-80.
2. H. Saha GB. Fundamentals of nuclear pharmacy. New York, NY; Springer-Verlag:1998.
3. Hung JC, Ponto JA, Hammes RJ. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. Sem Nucl Med 1996; 26:208-255.
4. Chilton HM, Witcofski RL. Nuclear Pharmacy: An introduction to the clinical applications of radiopharmaceuticals. Philadelphia, PA; Lea and Febiger: 1986.
5. Radyofarmasötik Yönetmeliği. Resmi Gazete. Tarih/Sayı: 23.12.1993/ 21797.
6. Radyasyon Güvenliği Tüzüğü. Resmi Gazete. Tarih/Sayı: 07.09.1985/ 18861.
7. Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği. Resmi Gazete. Tarih/Sayı: 24.03.2000/23999.
8. Özel İşlem Gerektirmeyen Radyoaktif Atıklara İlişkin Yönetmelik. Resmi Gazete. Tarih/Sayı: 15.1.2000/ 23934.

Radyofarmasötikler için kalite kontrol yöntemleri kılavuzu

Radyofarmasi çalışma grubu

Cengiz Taşçı, Özden Ülker, Türkan Ertay,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

M. Sami Taner
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Ayfer Soylu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Fatma Berk
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Serpil Erdoğan, Yakup Yürekli
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Serdar Aday
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Perihan Ünak
Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı

Bu kılavuz, nükleer tıp klinik uygulamalarında kullanılan radyofarmasötiklerin hastalara verilmeden önce için yapılması gereken kalite kontrol yöntemleri hakkında bilgi vermek amacıyla, Türkiye Nükleer Tıp Derneği Radyofarmasi Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır. Kılavuzda yer alan kalite kontrol yöntemleri aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir.

I-Genel kalite kontrol işlemleri

II- Teknesyum ile işaretli radyofarmasötikler için kalite kontrol yöntemleri

Yöntem I

Teknesyum Perteknetat

Yöntem II

Albumin Kolloid
Süksimer (DMSA)
HSA
MAA
Sülfür Kolloid

Yöntem III

Pentetat (DTPA)
Oksidronate (HDP)
Glukoheptonate
Medronate (MDP)
Pirofosfat (PYP)

Yöntem IV

Disofenin
Mebrofenin

Diğer Yöntemler

Exemetazime, HMPAO
Sestamibi
Teboroksim
Mertiatid (MAG3)
Tetrofosmin

III-Diğer Radyofarmasötikler için Kalite Kontrol Yöntemleri

In-111 Pentetreotid

I- Genel kalite kontrol işlemleri

Amaç

Radyofarmasötik kitlerinin çoğu ^{99m}Tc perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) kullanılarak hazırlanır. ^{99m}Tc kit içindeki ligand adı verilen ve özgül bir organ sisteminde lokalize olmak üzere geliştirilmiş bir substrat molekülüne tutunur. Radyofarmasötüğün etkili olabilmesi için ^{99m}Tc 'in çoğunun ligandla bağlanması ve ürün içinde $^{99m}\text{TcO}_4^-$ yani ^{99m}Tc perteknetat (serbest ^{99m}Tc) in çok düşük miktarda kalmış olması gerekir. İşaretleme işleminin bir diğer yan ürünü olan TcO_2 yani hidrolize-indirgenmiş ^{99m}Tc ($\text{H-I } ^{99m}\text{Tc}$) ise düşük düzeyde bulunmalıdır.

Hem serbest ^{99m}Tc hem $\text{H-I } ^{99m}\text{Tc}$ görüntülerde yanlış tanıya neden olabilecek ya da değerlendirmeyi güçleştirecek sorunlar oluşturabilir. Radyofarmasötiklerin çoğu için asgari işaretlenme etkinliği standartları belirlenmiştir. Hazırlanan radyofarmasötiklerin herbiri hastalarda kullanılmadan önce radyokimyasal saflık yönünden test edilmelidir. Radyofarmasötik etkin şekilde işaretlenmedikçe görüntü kalitesi bozulur, sintigrafi işleminin doğruluğu şüphe taşır.

Gerekli araçlar

- Makas
- Penset
- Kalem
- Sayım tüpleri
- Küçük şişeler (vial)
- Doz kalibratörü veya gama sayacı
- Taşıyıcılar
- Çözücüler

Çözücüler

Kullanılan çözücüler kromatografi işleminin hareketli fazını (mobil faz) temsil ederler. Çözücü, taşıyıcıda (sabit faz) yukarı doğru ilerledikçe örnek içindeki farklı türler birbirinden ayrılabilir. Belli bir radyofarmasötüğün saflık testi için çözücü seçilmesinde çeşitli faktörler gözönünde bulundurulur. Bunlar arasında örnekteki maddelerin çözünürlükleri ve kromatografi taşıyıcısının polaritesi sayılabilir. Belli bir çözücü ve taşıyıcı kombinasyonu, en doğru saflık testi sonuçlarını verir. Alternatif çözücülerin, rutin kullanımdan önce doğruluğunun ortaya konması gereklidir.

^{99m}Tc kromatografisinde sıklıkla kullanılan çözücüler aşağıda sıralanmıştır:

- Aseton
- %0.9 NaCl çözeltisi
- %20 NaCl çözeltisi
- Etanol (EtOH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) (%99 saflıkta)
- %85 Metanol
- Etil Asetat
- Distile su
- Asetonitril
- n-Butanol
- HCl
- Tetrahidrofur
- Kloroform

Çözücülerin depolanması ve kullanımı

Test sonuçlarının doğruluğundan emin olabilmek için çözücüler saf olmalıdır. Su veya diğer kimyasallar gibi bulaşıklıklar sistemi değiştirebilir ve yanlış sonuçlara neden olabilir. Çözücüler buharlaşabilir, havadaki nemi absorbe edebilir veya diğer çözücülerle kontamine olabilirler. Çözücü şişeleri açıldığında tarih yazılmalıdır. 6 aydan fazla süre açık olan çözücüler kullanılmamalıdır.

Kapalı bir şişe yedekte bulundurulmalıdır. Tüm yanıcı çözücüler yangın güvenliği sağlanmış yerlerde kurallara uygun şekilde depolanmalıdır. HCl gibi korozif çözücüler ayrı yerde tutulmalıdır. Her bir çözücü için kimyasal bilgi formları tüm personelin ulaşabileceği bir yerde bulundurulmalıdır. Çözücüler ağızları sıkıca kapatılabilen şişelerde saklanmalıdır. Kullanılan tüm cam ve diğer malzemeler temiz ve kuru olmalıdır(1).

Taşıyıcılar

Sabit fazı temsil eden taşıyıcılar, test edilen örneği taşır. Rutin kromatografi testlerinde birkaç tipte taşıyıcı kullanılır. Bunlar kağıt (Whatman), hazır ince tabaka şeritler (ITLC) ve ayırma kartuşlarından (Sep-Pak) oluşur. Belli taşıyıcı ve çözücü kombinasyonları saflık testinde en doğru sonucu verirler. Sıklıkla literatürde alternatif bir taşıyıcı bulunabilir. Herhangi bir alternatif taşıyıcı rutin kullanımdan önce test edilmelidir (1).

Aşağıda ^{99m}Tc kromatografisinde sıklıkla kullanılan sabit fazlar sıralanmıştır:

- ITLC-Silika Jel (SG)
- ITLC-Silisik Asit (SA)
- Whatman 1
- Whatman 31
- Whatman 17
- Whatman 3MM
- Alüminyum Oksid Plakaları
- Sep-Pak Kartuşları
- Çözücü Satürasyon Pedleri

Taşıyıcıların saklanması ve kullanımı

Taşıyıcılar dikkatlice tutulmalıdır. Şeritler nem çekebilir ve yırtılabilirler. Taşıyıcı hafifçe işaretlenmelidir. Ön uç noktası "front" keçeli kalemle, damlatma noktası "orijin" ve kesim çizgisi "cut" yumuşak uçlu bir kurşun kalemle işaretlenmelidir. Taşıyıcılar sıkıca kapatılabilen kaplarda saklanmalıdır.

Şeritlerin hazırlanması

Ticari olarak bulunabilen kromatografi kitleri uygun boyutlarda önceden kesilmiş taşıyıcılar içerir. Büyük tabakalardan şeritler hazırlamak bir diğer seçenektir (1).

1. Falçata veya keskin bir makas kullanarak, bir tabakadan 8 cm uzunluğunda 1 cm genişliğinde şeritler kesilir.

2. Yumuşak uçlu bir kurşun kalemle şeridin bir ucundan 1 cm mesafeye hafifçe bir çizgi çizilir. Burası örneğin damlatılacağı "damlatma noktası"dır.

3. Şeridin ucundan 4 cm uzağa ikinci bir çizgi çizilir. Burası şeridin tam ortasındaki "kesim çizgisi"dir ve işlem tamamlandıktan sonra şerit bu çizgiden ikiye kesilir.

4. Çözünebilir mürekkepli bir keçeli kalemle, şeridin ucundan 7 cm mesafeye nokta konur. Burası çözünün ulaştığı “ön uç noktası”dır.

5. Hazırlanmış şeritler sıkıca kapatılabilen bir kaba nem emici ile birlikte konarak muhafaza edilir.

İşlem

1. İşlem için kullanılacak kaba, sadece zemini örtmeye yetecek miktarda (1cm'den daha az yükseklikte) çözücü dökülür.

2. İnce iğneli bir enjektör (1ml'lik, tüberkülin ya da insülin enjektörü gibi) ile alınan örnek, damlatma noktasına damlatılır. Damla 2 µl civarında olmalıdır.

3. Hemen sonra şerit, damlatma noktasına yakın ucu çözücüye girecek şekilde ve dik olarak kaba bırakılır. Çözücünün şerit üzerinde mürekkeple işaretlenmiş olan ön uç noktasına kadar ilerlemesine izin verilir. Çözücü şeridin sonuna ulaşıncaya dek beklenmemelidir.

4. Şerit, kesim çizgisinden kesilerek damlatma noktasını içine alan bir “alt” parça ve ön uç noktasını içine alan bir “üst” parçaya ayrılır. (Formüller içinde damlatma noktasının bulunduğu alt parçanın aktivitesi “O” ile, ön uç noktasının bulunduğu üst parçanın aktivitesi ise “F” ile gösterilecektir.)

5. Her bir parça temiz cam tüplere konarak sayımları yapılır ve kaydedilir.

6. İşlem için uygun formül kullanılarak, safsızlıkların oranı hesaplanır ve sonuçlar kaydedilir.

II- Teknesyum ile işaretli radyofarmasötikler için kalite kontrol yöntemleri

A) ^{99m}Tc Perteknetat için kalite kontrol yöntemleri:

1. Radyonüklidik Saflık
2. Kimyasal Saflık
3. Radyokimyasal Saflık

RADYONÜKLİDİK SAFLIK

Radyonüklidik saflık radyofarmasötikte bulunan toplam radyoaktivitenin istenilen radyonüklide ait olan miktarını gösterir. ^{99m}Mo/^{99m}Tc jeneratöründen elde edilen sağım ürünü içinde teknesyumla birlikte bir miktar ^{99m}Mo da bulunabilir. Buna “molibden safsızlığı” denir(2,3).

Herhangi bir nedenle jeneratörden ^{99m}Mo kaçığı olabilir, ancak ^{99m}Tc ile hazırlanmış radyofarmasötiklerde ^{99m}Mo bulunmamalıdır. Radyonüklidik safsızlıklar hastanın alacağı radyasyon dozunu gereksiz yere arttırdığı gibi sintigrafik görüntüyü de biyodağılım farklılığı nedeniyle bozar. Radyonüklidik saflığı saptamak için istenilen örneğin gama (g) enerji spektrumuna bakmak gereklidir. İki radyonüklidin enerji pikleri birbirinden çok farklı olduğu için miktarları kolaylıkla tayin edilebilir. Amerikan Farmakopesi'ne (USP XXIII) göre hastaya verildiği sırada teknesyum radyofarmasötikleri,

miliküri başına 0.15 mikroküri (µCi)'den fazla ^{99m}Mo içermemelidir.

^{99m}Mo/^{99m}Tc jeneratöründen her sağımda elde edilen ürünün içindeki molibden safsızlığı ve ^{99m}Tc'in son kullanma zamanı belirlenmelidir. Son kullanma zamanı sağımdan itibaren 12 saati geçmemelidir(4).

Gerekli araçlar

- Doz Kalibratörü
- Molibden Kurşunu

İşlem

1. Kalibrasyonu yapılmış bir doz kalibratörü ^{99m}Mo için veya en duyarlı radyonüklid ölçümü için ayarlanır.

2. Doz kalibratörü içinde molibden kurşunu boş olarak bulunurken skala sıfırlanır veya zemin aktivite ölçümü yapılarak kaydedilir.

3. Radyofarmasi çalışma kabininde ^{99m}Tc perteknetat sağım şişesi, maşalar yardımıyla alınarak molibden kurşunu içine konulur.

4. İçinde yeni sağılmış ^{99m}Tc perteknetat bulunan molibden kurşunu doz kalibratörüne yerleştirilir, aktivitesi ölçülür; okunan değer µCi olarak kaydedilir.

5. Önceden not edilen zemin aktivite çıkarılarak net ^{99m}Mo aktivitesi (µCi) belirlenir.

6. Bulunan net ^{99m}Mo aktivitesi, molibden kurşunu atenüasyon faktörüyle çarpılarak toplam ^{99m}Mo aktivitesi bulunur. (Molibden ölçüm zırhı atenüasyon faktörü satıcısından veya kullanım kılavuzundan öğrenilebilir.)

7. Toplam ^{99m}Mo aktivitesi ve ölçüm zamanı kaydedilir.

8. Toplam ^{99m}Mo aktivitesi (µCi) / Toplam ^{99m}Tc aktivitesi (mCi) oranı bulunur (4).

KİMYASAL SAFLIK

^{99m}Mo/^{99m}Tc jeneratörü sağıldığında ürün içinde ^{99m}Tc ile birlikte alüminyum iyonu (Al+3) da bulunabilir. USP XXIII'e göre fisyon ile çalışan bir jeneratörden sağılan her bir mililitre ^{99m}Tc başına, 10 mikrogramdan fazla alüminyum bulunmamalıdır. Bundan daha fazla alüminyum varlığı jeneratörün kolon yapısının kararlılığını kaybettiğini gösterir (3,4,5). Kimyasal saflığı ölçmede kullanılacak en uygun yöntem “Kolorimetrik Test” dir.

Gerekli araçlar

Alüminyum iyonu için uygun kolorimetrik test kiti.

İşlem

1. Kitle birlikte indikatör olarak verilen kağıt şerit üzerine standart solüsyondan bir damla damlatılır. (Standart çözelti mililitresi başına 10 mikrogram (µg) alüminyum içermektedir.)

2. Radyofarmasi çalışma ünitesinde aseptik şartlarda ^{99m}Tc solüsyonu enjektöre çekilir ve bunun bir dam-

lası da aynı indikatör kağıt şerit üzerine daha önce standart solüsyondan damlatılan alanın yakınına damlatılır.

3. Bu iki damlanın renkleri karşılaştırılır.

4. Eğer kağıt şerit üzerindeki ^{99m}Tc solüsyonuna ait damlanın rengi standarda ait damlanınkinden daha koyu ise, içindeki alüminyum miktarı standart çözeltiye göre fazladır. Bu sağım ürünü kullanılmamalıdır.

5. Diğer ek kit talimatları da uygulanmalı ve sonuçları pozitif veya negatif olarak kaydedilmelidir(4).

RADYOKİMYASAL SAFLIK

Radyokimyasal saflık, radyofarmasötik içinde yer alan radyonüklidin kimyasal bileşik içindeki miktarını gösterir ve radyofarmasötik aktivitesinin toplam radyoaktiviteye oranı ile hesaplanır. Radyofarmasötik kitleri içinde, ^{99m}Tc bir substrat moleküle bağlanarak özel bir organ sisteminde tutulabilir hale gelir. Radyofarmasötik hazırlama işlemi sırasında oluşan hem serbest ^{99m}Tc ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) hem de H-İ ^{99m}Tc (TcO_2) radyokimyasal safsızlığı oluşturur ve görüntülemeye bazı sorunlara neden olur (2,3,5). Görüntülerin değerlendirilmesinde zorluğa ve hatta klinik tanıya yanılığa neden olabilir. Dolayısıyla rapor edilen hastalık tanılarının doğruluğundan emin olabilmek için radyofarmasötiklerin etkin bir şekilde bağlanması önemlidir. USP birçok radyofarmasötik için minimum standart bağlanma etkinliklerini belirlemiştir. Her radyofarmasötik hastaya verilmeden önce radyokimyasal saflık açısından test edilmelidir.

Jeneratörden elde edilen sağım ürünü içinde radyokimyasal saflık açısından sadece serbest ^{99m}Tc bulunması beklenir. Sağım solüsyonu içinde H-İ ^{99m}Tc bulunması ise safsızlık oluşturacaktır, bunun tesbit edilmesi gerekir(4).

Gerekli araçlar

- Aseton
- 3MM Whatman Kağıdı
- Doz kalibratörü veya gama sayacı

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri" ne bakınız. 3MM Whatman kağıt şerit üzerindeki damlatma noktasına bir damla sodyum perteknetat damlatılır.

2. Kağıt şerit aseton içine dik olarak bırakılır.

3. Serbest ^{99m}Tc kağıt şerit boyunca ilerleyerek ön uç noktasında, H-İ ^{99m}Tc ise ilerlemeden damlatma noktasında birikir.

4. Kağıt şerit kesim çizgisinden kesilerek her bir yarısının aktivitesi ölçülür. ("F", ön uç noktasının bulunduğu üst parçanın aktivitesini; "O" ise damlatma noktasının bulunduğu alt parçanın aktivitesini ifade etmek için kullanılmıştır.)

5. % Serbest $^{99m}\text{Tc} = [F / (F + O)] \times 100$ formülüyle hesaplanır.

6. USP XXIII'e göre kabul edilebilir minimum radyokimyasal saflık oranı, %95 'tir.

B) Aşağıdaki radyofarmasötikler için radyokimyasal saflığın değerlendirilmesi

- MAA
- HSA
- DMSA
- Sülfür Kolloid (Kükürt Kolloid)
- Albumin Kolloid

Gerekli araçlar

- ITLC-SG şerit*
- %0.9 NaCl (Serum Fizyolojik)*
- Makas
- Kalem
- Sayım tüpleri
- Doz kalibratörü veya gama sayacı

*Başka araçlar ve çözücüler de kullanılabilir, ancak bunların günlük kullanımları öncesinde uygunluklarının kontrol edilmeleri gerekir.

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız. "ITLC-SG" şeridin damlatma noktasına örnekten bir damla damlatılır.

2. Damlatma noktası sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde, şerit serum fizyolojik bulunan sıvı içine dik yerleştirilir.

3. Çözücünün şeridin ön uç noktasına ilerlemesi beklenir.

4. "ITLC-SG" şerit serum fizyolojikli sıvıdan çıkarılır.

5. Makasla kesim çizgisinden ikiye kesilir.

6. Her bir yarısı ayrı ayrı sayılır ve kaydedilir(4).

Sayımlar

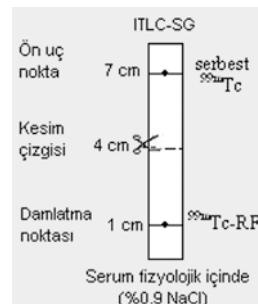
* Ön uç noktasının bulunduğu üst parça (F), serbest ^{99m}Tc aktivitesini yansıtır.

* Damlatma noktasının bulunduğu alt parça (O), ^{99m}Tc ile işaretli radyofarmasötik (^{99m}Tc -RF) aktivitesini yansıtır.

$$\% \text{ Serbest } ^{99m}\text{Tc} = [F / (F + O)] \times 100$$

* %RF işaretleme etkinliği:

$$\% ^{99m}\text{Tc} - \text{RF} = 100 - (\% \text{ Serbest } ^{99m}\text{Tc})$$



Şekil 1. MAA, HSA, DMSA, Sülfür Kolloid ve Albümin Kolloid ile hazırlanan ^{99m}Tc ile işaretli RF'lerin radyokimyasal saflığının belirlenmesinde kullanılan ITLC-SG kromatografisi

Sülfür Kolloid, ^{99m}Tc perteknetat gibi +7 değerlikli olduğundan Sülfür Kolloid kiti içinde indirgeyici olarak kalay klorür bulunmaz. Bu nedenle RF hazırlama işlemi sonrasında radyokontaminant olarak H-İ ^{99m}Tc bulunmaz. Radyokontaminant olarak sadece serbest ^{99m}Tc bulunur. Serbest ^{99m}Tc , serum fizyolojik içinde şeritin ön uç noktasına doğru ilerlemektedir. ^{99m}Tc -sülfür kolloid ise partiküler bir yapı olduğundan damlatma noktasında kalır. Diğer kolloid yapıdaki RF'lerin hazırlanması sırasında ise radyokontaminant olarak H-İ ^{99m}Tc oluşur ve damlatma noktasında kalır; ancak bunun ayrıca tesbit edilmesi çoğu zaman klinik olarak gerekli değildir. Çünkü H-İ ^{99m}Tc 'de koloidal yapıdadır ve retikuloendotelial sistemde (RES) tutulur.

Ancak özellikle ^{99m}Tc -MAA hazırlanması sırasında istenmeyen RES tutulumunu önlemek için H-İ ^{99m}Tc safsızlığını belirlemek gerekli olabilir. Bu durumda mobil faz olarak asit sitrat dekstroz çözeltisi (ACD) kullanılarak bir kromatografi daha yapılabilir. ACD içinde her iki radyokontaminant da hazır ince tabaka şeritin ön uç noktasına ilerler (6).

% 0.9 NaCl içinde,
F = % Serbest ^{99m}Tc

ACD içinde ise
F = (Serbest ^{99m}Tc) + (H-İ ^{99m}Tc)
O = ^{99m}Tc -RF

RF işaretleme etkinliği,
% ^{99m}Tc -RF = $[O / (O + F)] \times 100$ veya
% ^{99m}Tc -RF = $100 - [(Serbest\ ^{99m}\text{Tc}) + (H-İ\ ^{99m}\text{Tc})]$
(Sadece ACD içinde kromatografi yapılması durumunda % RF işaretleme etkinliği bulunabilir.)

H-İ ^{99m}Tc safsızlığı ise ;
% H-İ ^{99m}Tc = $100 - [(\% \text{ Serbest } ^{99m}\text{Tc}) + (\% ^{99m}\text{Tc}\text{-RF})]$

^{99m}Tc -HSA ve ^{99m}Tc -DMSA kromatografisinde çözümü olarak Aseton kullanmak daha uygun sayılmaktadır(2). Çünkü serum fizyolojik içinde partiküler olmayan işaretli RF'ler genel olarak şeritin ön uç noktasına ilerleme eğilimi göstermektedirler. Aseton içinde sadece serbest ^{99m}Tc şeritin ön uç noktasına ilerler; ^{99m}Tc - RF ve H-İ ^{99m}Tc damlatma noktasında kalır (Ekler Tablo 1).

^{99m}Tc -DMSA kromatografisinde, hem serum fizyolojik içinde hem de Aseton içinde serbest ^{99m}Tc şeritin ön uç noktasına ilerlerken, ^{99m}Tc -DMSA ve H-İ ^{99m}Tc damlatma noktasında kalır. Ancak DMSA güçlü kompleks yapıcı bir madde olduğundan önemli oranda H-İ ^{99m}Tc olması beklenmez. ^{99m}Tc -DMSA ancak 30 dakika stabil kalabildiğinden, RF işaretleme işleminden sonra 30 dakika içinde hastaya uygulanmalıdır (7). Bu nedenle

radyokimyasal saflığının belirlenmesi için gerekli sürenin kısıtlı olduğu akıldan tutulmalıdır.

^{99m}Tc -HSA kromatografisinde, H-İ ^{99m}Tc safsızlığını belirlemek için mobil faz olarak Etanol: Amonyum Hidroksit: H₂O (2:1:5 oranlarıyla) karışımı kullanılarak bir kromatografi daha yapılabilir (3). Bu karışım içinde H-İ ^{99m}Tc damlatma noktasında kalır; serbest ^{99m}Tc ve ^{99m}Tc -HSA ise şeritin ön uç noktasına ilerler (Ekler Tablo 1)

USP minimum kabul edilebilir saflık oranları

MAA	%90
HSA	%90
DMSA	%90
Sülfür Kolloid	%92
Albümin Kolloid	%90

MAA KALİTE KONTROLÜ

I. "ITLC ile yapılan saflık testinin anlatıldığı "Yöntem II" ye bakınız.

II. Partikül boyutlarının mikroskopla ölçülmesi:

Partiküllü ^{99m}Tc radyofarmasötiklerinin hazır kitleleri partikül boyutları ve agregasyon açısından kontrol edilmelidir. Uygun partikül boyutlarının seçimi hastada istenen biyodağılımı sağlarken tetkik sırasında hasta riskini de en aza indirir.

Araçlar

Mikroskop
Hemositometre (Her birim alanı 50 mikrometre (μm) olan)
Lamel

İşlem

1. Kit şişesi yavaşça çalkalanır ve içinden küçük bir miktar enjektöre çekilir.
2. Bu örnekten hemositometre üzerine küçük bir damla damlatılır ve üzerine lamel konur.
3. Hemositometre mikroskop altına yerleştirilir. Uygun şekilde ayarlama yapılarak partiküller incelenir.
4. USP standartlarına göre akciğer görüntüleme için kullanılacak partiküllerin en az %90'ının 10-90 μm çapta olması gerekir. Hiçbir partikül 150 μm 'yi geçmemelidir.
5. Sonuçlar kaydedilmelidir. 150 μm 'den daha büyük çaplı partiküller içeren bir kit tespit edildiğinde o kit kullanılmamalıdır (4).

SÜLFÜR KOLLOİD KALİTE KONTROLÜ

I. "ITLC ile yapılan saflık testinin anlatıldığı "Yöntem II" ye bakınız.

II. Partikül boyutlarının mikroskopla ölçülmesi

Araçlar

Mikroskop

Hemositometre
Lamel

İşlem

1. Kit şişesi yavaşça çalkalanır ve içinden küçük bir miktar enjektöre çekilir.
2. Bu örnekten hemositometre üzerine küçük bir damla damlatılır ve üzerine lamel konur.
3. Hemositometre mikroskop altına yerleştirilir. Uygun şekilde ayarlama yapılarak partiküller incelenir.
4. Kolloid partikül çapı 10 nanometre (nm) ile 1 mikrometre (µm) arasında olmalıdır. Hiçbir partikül ışık mikroskobu ile görülebilecek kadar büyük olmamalıdır.
5. Sonuçlar kaydedilmelidir. Işık mikroskobu ile görülebilecek kadar büyük ve kümeli partiküller içeren bir kit kullanılmamalıdır (4).

C) Aşağıdaki radyofarmasötikler için radyokimyasal saflığın değerlendirilmesi

DTPA
HDP
MDP
PYP
Glukoheptonat (GH)

Gerekli araçlar

ITLC-SG şerit*
3MM Whatman kağıt şerit *
%0.9 NaCl*
Aseton veya Metil Etil Keton (MEK)*
Makas
Kalem
Sayım tüpleri
Doz kalibratörü veya gama sayacı

*Başka araçlar ve çözücüler de kullanılabilir; ancak bunların günlük kullanımları öncesinde uygunluklarının kontrol edilmeleri gerekir.

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız. Her iki şeritin damlatma noktalarına örnekten birer damla damlatılır.
2. Damlatma noktaları sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde, 3MM Whatman kağıt şerit aseton içine, ITLC-SG şerit ise serum fizyolojik içine dik olarak yerleştirilir. (Her ikisi için de ITLC-SG şerit kullanılabilir)
3. Çözücülerin şeritlerin ön uç noktalarına ilerlemesi beklenir.
4. Sonra şeritler çözücü sıvılardan çıkarılır.
5. Makasla her ikisi de kesim çizgilerinden ikiye kesilir.
6. Her birinin iki parçası ayrı ayrı sayılır. Hangi parçanın hangisine ait olduğu ve hangi çözücüde tutulduğu not edilir (4).

Sayımlar

Whatman kağıt şerit;

Aseton veya MEK içinde :

$$* F = \text{Serbest } ^{99m}\text{Tc}$$

$$* O = (^{99m}\text{Tc} - \text{RF}) + (\text{H-İ } ^{99m}\text{Tc})$$

ITLC-SG şerit;

Serum fizyolojik içinde:

$$* F = (\text{Serbest } ^{99m}\text{Tc}) + (^{99m}\text{Tc} - \text{RF}),$$

$$* O = \text{H-İ } ^{99m}\text{Tc}$$

Aseton veya MEK içinde :

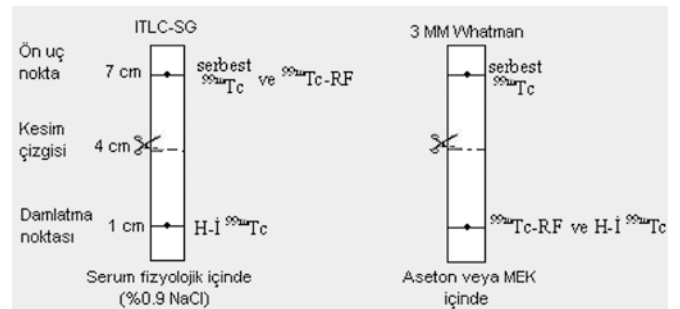
$$\% \text{ Serbest } ^{99m}\text{Tc} = [F / (F + O)] \times 100$$

Serum Fizyolojik içinde :

$$\% \text{ H-İ } ^{99m}\text{Tc} = [O / (O + F)] \times 100$$

%RF işaretleme etkinliği:

$$\%^{99m}\text{Tc-RF} = 100 - [(\% \text{ Serbest } ^{99m}\text{Tc}) + (\% \text{ H-İ } ^{99m}\text{Tc})]$$



Şekil 2. DTPA, HDP, MDP, PYP, GH ile hazırlanan RF'lerin radyokimyasal saflığının belirlenmesinde kullanılan kromatografi yöntemleri.

USP minimum kabul edilebilir saflık oranları

DTPA	%90
HDP	%90
MDP	%90
PYP	%90
Glukoheptonat	%90

C) Hepatobiliyer sistem RF'leri için radyokimyasal saflığın değerlendirilmesi

Disofenin
Mebrofenin
HİDA

Gerekli araçlar

ITLC-SG şerit*
ITLC-SA şerit*
% 20 NaCl*
Saf su
Makas
Kalem
Sayım tüpleri
Doz kalibratörü veya gama sayacı

*Başka araçlar ve çözücüler de kullanılabilir; ancak bunların günlük kullanımları öncesinde uygunluklarının kontrol edilmeleri gerekir.

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız. Her iki şeridin damlatma noktalarına örnekten birer damla damlatılır.

2. Damlatma noktaları sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde, ITLC-SA şerit %20 NaCl içine, ITLC-SG şerit ise saf su içine dik olarak yerleştirilir.

3. Çözücülerin kağıt şeritlerin ön uç noktalarına ilerlemesi beklenir.

4. Sonra şeritler çözücü sıvılarından çıkarılır.

5. Makasla her ikisi de kesim çizgilerinden ikiye kesilir.

6. Her birinin iki parçası ayrı ayrı sayılır. Hangi parçanın hangisine ait olduğu ve hangi çözücüde tutulduğu not edilir (4).

Sayımlar

ITLC-SA şerit;

%20 NaCl içinde :

* F = Serbest ^{99m}Tc içerir.

* O = ($^{99m}\text{Tc} - \text{RF}$) + ($\text{H-İ } ^{99m}\text{Tc}$).

ITLC-SG şerit;

Saf su içinde:

* F = (Serbest ^{99m}Tc) + ($^{99m}\text{Tc} - \text{RF}$)

* O = $\text{H-İ } ^{99m}\text{Tc}$

ITLC-SA şerit;

%20 NaCl içinde :

% Serbest $^{99m}\text{Tc} = [F / (F + O)] \times 100$

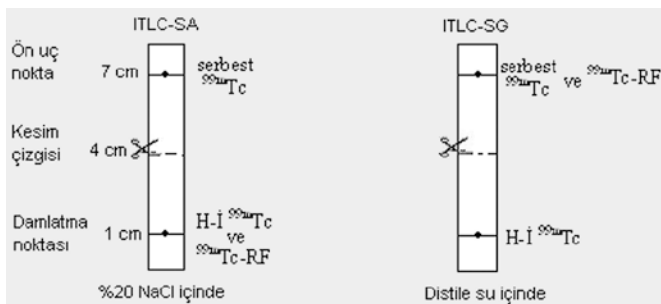
ITLC-SG şerit;

Saf su içinde :

% $\text{H-İ } ^{99m}\text{Tc} = [O / (O + F)] \times 100$

%RF işaretleme etkinliği:

% $^{99m}\text{Tc-RF} = 100 - [(\% \text{ Serbest } ^{99m}\text{Tc}) + (\% \text{H-İ } ^{99m}\text{Tc})]$



Şekil 3. Disofenin, Mebrofenin ve HİDA ile hazırlanan RF'lerin radyokimyasal saflığının belirlenmesinde kullanılan kromatografi yöntemleri.

USP minimum kabul edilebilir saflık oranları

Disofenin %90

Mebrofenin %90

Exemetazime HMPAO kalite kontrolü

- Yöntem A
- Yöntem B

Yöntem A**Gerekli araçlar**

ITLC-SG şerit (2 adet) *

Whatman 1 kağıt şerit *

%50 Asetonitril (Asetonitril + Su) *

MEK (Metil Etil Keton)

%0.9 NaCl *

Makas

Kalem

Sayım tüpleri

Doz kalibratörü veya gama sayacı

*Başka araçlar ve çözücüler de kullanılabilir; ancak bunların günlük kullanımları öncesinde uygunluklarının kontrol edilmeleri gerekir.

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız. ITLC-SG ve Whatman kağıt şeritlerin damlatma noktalarına örnekten birer damla damlatılır.

2. Damlatma noktası sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde Whatman kağıt şerit %50 Asetonitril çözeltisine içine, ITLC-SG şeritin birisi %0.9 NaCl içine ve diğeri de MEK içine dik olarak yerleştirilir.

3. Çözücülerin şeritlerin ön uç noktalarına ilerlemesi beklenir.

4. Sonra şeritler çözücülerden çıkarılır.

5. Makasla her üç şerit de kesim çizgilerinden ikiye kesilir.

6. Şeritlerin her bir yarısı ayrı ayrı sayılır. Hangi parçanın hangisine ait olduğu ve hangi çözücüde tutulduğu not edilir (4,5,8)

Sayımlar**Whatman kağıt şerit**

%50 Asetonitril içinde:

* F = (Serbest ^{99m}Tc) + (Lipofilik $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$) + (Hidrofilik $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$)

* O = $\text{H-İ } ^{99m}\text{Tc}$

ITLC-SG şerit

%0.9 NaCl içinde :

* F = Serbest ^{99m}Tc

* O = ($\text{H-İ } ^{99m}\text{Tc}$) + (Lipofilik $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$) + (Hidrofilik $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$)

ITLC-SG şerit

MEK içinde :

* F = (Serbest ^{99m}Tc) + (Lipofilik $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$)

* O = ($\text{H-İ } ^{99m}\text{Tc}$) + (Hidrofilik $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$)

Whatman kağıt şerit

%50 Asetonitril içinde:

$$* \% \text{H-İ } ^{99m}\text{Tc} = [O / (O + F)] \times 100$$

ITLC-SG şerit

%0.9 NaCl içinde :

$$* \% \text{Serbest } ^{99m}\text{Tc} = [F / (F + O)] \times 100$$

RF işaretleme etkinliği :

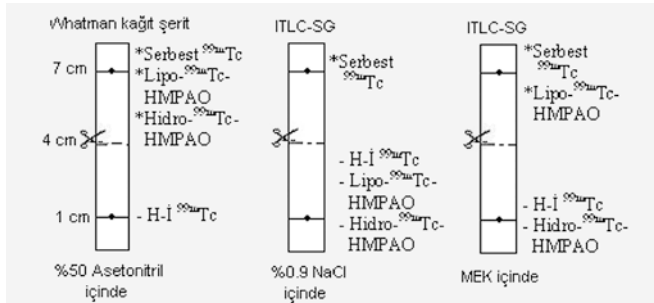
$$* \% ^{99m}\text{Tc- HMPAO} = 100 - [(\% \text{Serbest } ^{99m}\text{Tc}) + (\% \text{H-İ } ^{99m}\text{Tc})]$$

ITLC-SG şerit

MEK içinde:

$$* \% \text{Lipofilik } ^{99m}\text{Tc-HMPAO} = F - (\text{Serbest } ^{99m}\text{Tc})$$

$$* \% \text{Hidrofilik } ^{99m}\text{Tc-HMPAO} = O - (\text{H-İ } ^{99m}\text{Tc})$$



Şekil 4. ^{99m}Tc-HMPAO hazırlanması işleminde radyokimyasal saflığının belirlenmesi için kullanılan kromatografi yöntemleri.

^{99m}Tc-HMPAO hazırlarken kullanılacak ^{99m}Tc perketnetat 24 saat içinde sağım yapılmış jeneratörden yeni bir sağım yapılarak elde edilmeli ve HMPAO ile işaretleme yapmadan önce 2 saatten uzun beklememiş olmalıdır. İşaretleme sonrasında ise 30 dakika içinde hastaya uygulanmalıdır. Dolayısıyla ^{99m}Tc-HMPAO'nun radyokimyasal saflığını belirlemek için gerekli süre kısıtlıdır. Bu nedenle daha kısa yöntemler geliştirilmiştir (8).

Yöntem B

Gerekli araçlar

3MM Whatman kağıt şerit*

Etil Asetat*

Makas

Kalem

Sayım tüpleri

Doz kalibratörü veya gama sayacı

*Başka araçlar ve çözücüler de kullanılabilir; ancak bunların günlük kullanımları öncesinde uygunluklarının kontrol edilmeleri gerekir.

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız. Whatman kağıt şeritin damlatma noktasına örnekten bir damla damlatılır.

2. Damlatma noktası sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde kağıt şerit Etil Asetat içine dik olarak yerleştirilir.

3. Çözücünün kağıt şeridin ön uç noktasına ilerlemesi beklenir.

4. Kağıt şerit çözücünden çıkarılır.

5. Makasla kesim çizgisinden ikiye kesilir.

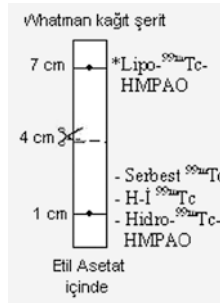
6. Her bir yarısı ayrı ayrı sayılır ve kaydedilir (4,8).

Sayımlar

* F = Lipofilik ^{99m}Tc- HMPAO

* O = (Serbest ^{99m}Tc) + (H-İ ^{99m}Tc) + (Hidrofilik ^{99m}Tc- HMPAO)

$$\% \text{Lipofilik } ^{99m}\text{Tc- HMPAO} = [F / (O + F)] \times 100$$



Şekil 5. ^{99m}Tc-HMPAO'nun kalite kontrolünde lipofilik komponentinin belirlenmesi için yapılan Whatman kağıt kromatografisi.

USP minimum kabul edilebilir saflık oranı

Ceretec %90

SESTAMIBI KALİTE KONTROLÜ

- Yöntem A
- Yöntem B

Yöntem A

Gerekli araçlar

Alüminyum Oksit TLC şerit

%95 Etanol

Makas

Kalem

Sayım tüpleri

Doz kalibratörü veya gama sayacı

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız.

2. Yaş Alüminyum Oksit şerit üzerine bir damla %95 Etanol damlatılır, bunun üzerine de numuneden bir damla damlatılır.

3. Şerit hemen Etanol içine yerleştirilir ve çözücünün şeritin ön uç noktasına ilerlemesi beklenir.

4. Sonra şerit çözücünden çıkarılır.

5. Makasla kesim çizgisinden ikiye kesilir.
6. Her bir yarısı ayrı ayrı sayılır ve kaydedilir (4).

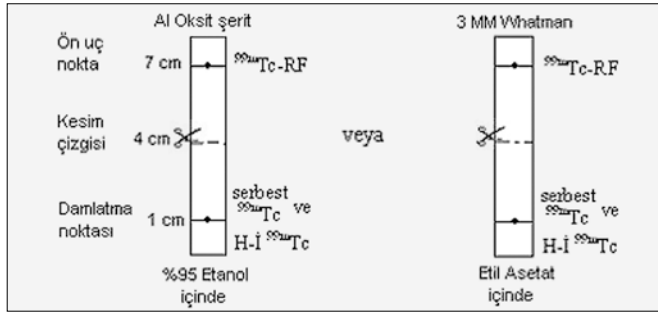
Sayımlar

Etanol içinde:

- * $F = {}^{99m}\text{Tc-RF}$
- * $O = (\text{Serbest } {}^{99m}\text{Tc}) + (\text{H-İ } {}^{99m}\text{Tc})$.

RF işaretleme etkinliği,

$$* \% {}^{99m}\text{Tc-RF} = [F / (F + O)] \times 100$$



Şekil 6. ${}^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi hazırlanması işleminde radyokimyasal saflığın belirlenmesi için kullanılan kromatografi yöntemleri.

Yöntem B

Gerekli araçlar

- 3MM Whatman kağıt şerit
- Etil Asetat
- Makas
- Kalem
- Sayım tüpleri
- Doz Kalibratörü veya gama sayacı

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız. Kağıt şeridin damlatma noktasına bir damla damlatılır.
2. Damlatma noktası sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde kağıt şerit Etil Asetat içine dik yerleştirilir.
3. Çözücünün kağıt şeridin ön uç noktasına ilerlemesi beklenir.
4. Kağıt şerit çözücüden çıkarılır.
5. Makasla kağıt şerit kesim çizgisinden ikiye kesilir.
6. Her bir yarısı ayrı ayrı sayılır ve kaydedilir (4).

Sayımlar

Etil Asetat içinde:

- * $F = {}^{99m}\text{Tc-RF}$
- * $O = (\text{Serbest } {}^{99m}\text{Tc}) + (\text{H-İ } {}^{99m}\text{Tc})$.

RF işaretleme etkinliği,

$$* \% {}^{99m}\text{Tc-RF} = [F / (F + O)] \times 100$$

USP minimum kabul edilebilir saflık oranı

Sestamibi %90

Mertiatide (MAG-3) KALİTE KONTROLÜ

Gerekli araçlar

- Sep-Pak Kartuş*
- 200 Derece Etanol
- 1:1 Etanol: %0.9 NaCl
- 0.001 N HCl
- 3 kapaklı sayım şişesi
- Doz kalibratörü veya gama sayacı

*Başka kalite kontrol yöntemleri de mevcuttur, fakat bu yöntemin daha güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. Diğer çözücü ve araçların tercih edilmesi halinde günlük kullanımları öncesinde uygunluklarının kontrol edilmeleri gerekir.

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız.
2. Sep-Pak hazırlama
 - a. 10 ml, 200 derecelik Etanol kartuş içinden geçirilir ve atılır.
 - b. 10 ml, 0.001 N HCl yine kartuş içinden geçirilir ve atılır.
 - c. 5 ml hava kartuştan geçirilerek, kartuş kurutulur.
3. Örnek inceleme
 - a. 0.1 ml'lik bir örnek kartuşun giriş ucuna damlatılır.
 - b. 10 ml, 0.001 N HCl yavaşça kartuştan geçirilir. Sayım şişesine boşaltılır.
 - c. 10 ml, 1:1 Etanol:%0.9 NaCl çok yavaşça kartuştan geçirilir. İkinci sayım şişesine boşaltılır.
 - d. Üçüncü sayım şişesine Sep-Pak konur.
4. Her bir sayım şişesi doz kalibratöründe veya gama sayacında sayılır ve kaydedilir (4).

Sayımlar

0.01 N HCl içinde: Serbest ${}^{99m}\text{Tc}$ ve H-İ ${}^{99m}\text{Tc}$
 1:1 Etanol: %0.9 NaCl çözeltisi içinde: ${}^{99m}\text{Tc}$ MAG-3 Kartuşta: (H-İ ${}^{99m}\text{Tc}$) + elüsyona katılmayan diğer safsızlıklar.

RF işaretleme etkinliği,

$$\% {}^{99m}\text{Tc MAG-3} = [(1:1 \text{ solüsyonunun sayımı}) / (\text{Her üç fraksiyonun toplam sayımı})] \times 100$$

USP minimum kabul edilebilir saflık oranları

MAG-3 %90

Tetrofosmin kalite kontrolü

- Yöntem A
- Yöntem B

Yöntem A

Gerekli araçlar

ITLC-SG 10x1 cm 'lik şerit
35:65 Aseton : Diklorometan
Makas
Kalem
Sayım tüpleri
Doz kalibratörü veya gama sayacı.

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız. ITLC-SG şeritin damlatma noktasına (alt kenardan 1.5 cm yukarıya) örnekten bir damla damlatılır.
2. Damlatma noktası sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde şerit " 35:65 Aseton : Diklorometan" çözeltisi içine dik yerleştirilir.
3. Çözücünün kağıt şerit üzerinde ön uç noktasına (alt kenardan 9 cm yukarıya) ilerlemesi beklenir.
4. Sonra şerit çözücünden çıkarılır.
5. Alt kenardan itibaren 3 cm'den ve 7.5 cm'den makasla kesilerek şerit üç parçaya ayrılır.
6. Bu üç parça ayrı ayrı sayılır ve kaydedilir (4).

Sayımlar

- * F = Serbest ^{99m}Tc
- * Orta parçada, ^{99m}Tc - Tetrafosmin
- * O = H-İ ^{99m}Tc

RF işaretleme etkinliği,
 $\%^{99m}\text{Tc} - \text{Tetrafosmin} = \frac{[(\text{Orta parçanın sayımı}) / (\text{Her üç parçanın toplam sayımı})] \times 100}$

Yöntem B

Gerekli Araçlar

Whatman 31 kağıt şerit
Etil Asetat
Makas
Kalem
Sayım tüpleri
Doz Kalibratörü veya gama sayacı

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız. Kağıt şeridin damlatma noktasına örnekten bir damla damlatılır.
2. Damlatma noktası sıvı seviyesinin üzerinde kalacak şekilde kağıt şerit çözücü içine dik olarak yerleştirilir.
3. Çözücünün kağıt şerit üzerinde ön uç noktasına ilerlemesi beklenir.
4. Kağıt şerit çözücünden çıkarılır.
5. Makasla kesim çizgisinden ikiye kesilir.
6. Her bir yarısı ayrı ayrı sayılır ve kaydedilir (4).

Sayımlar

Etil Asetat içinde:

- * F = ^{99m}Tc - Tetrafosmin
- * O = (Serbest ^{99m}Tc) + (H-İ ^{99m}Tc)

RF işaretleme etkinliği,

$$\%^{99m}\text{Tc} - \text{Tetrafosmin} = \frac{[F / (F + O)] \times 100}$$

USP minimum kabul edilebilir saflık oranı

Myoview %90

111 IN- PENTETREOTİD KALİTE KONTROLÜ

Gerekli araçlar

Sep-Pak Kartuş*
Metanol
Saf su
3 kapaklı sayım şişesi
Doz kalibratörü veya gama sayacı

*Başka kalite kontrol metotları da mevcuttur, fakat bu metodun daha güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. Diğer çözücü ve araçların tercih edilmesi halinde günlük kullanımları öncesinde uygunluklarının kontrol edilmeleri gerekir.

İşlem

1. "Genel Kalite Kontrol Yöntemleri"ne bakınız.
2. Sep-Pak hazırlama
 - a. 10 ml metanol kartuş içinden geçirilir ve atılır.
 - b. 10 ml saf su yine kartuş içinden geçirilir ve atılır.
 - c. Kartuşun nemli tutulduğundan ve içinde hava kabarcığı olmadığından emin olunmalıdır.
3. Örnek inceleme
 - a. 0.05-0.1 ml'lik bir örnek kartuşun giriş ucuna damlatılır.
 - b. 5 ml saf su yavaşça kartuştan geçirilir. Sayım şişesine boşaltılır.
 - c. 5 ml Metanol çok yavaş olarak kartuşa verilir. İki kez 5ml hava kartuştan geçirilir ve ikinci sayım şişesine boşaltılır.
 - d. Üçüncü sayım şişesine Sep-Pak konur.
4. Her bir sayım şişesi doz kalibratöründe veya kuyu tipi bir sayaçta sayılır ve kaydedilir(4).

Sayımlar

Saf su içinde : Serbest In-111
Metanolde : In-111 işaretli Pentetretotid
Kartuşta : Elüsyona girmeyen aktivite.

$$\% \text{ Serbest In-111} = \frac{(\text{Saf su sayımı}) / (\text{Her üç fraksiyonun toplam sayımı}) \times 100}$$

$$\% \text{ In-111 işaretli Pentetretotid} = \frac{(\text{metanol sayımı}) / (\text{Her üç fraksiyonun toplam sayımı}) \times 100}$$

Tablo I. ^{99m}Tc ile işaretli radyofarmasötiklere ait kromatografik veriler

<i>Radyofarmasötik</i>	<i>Durgun Faz</i>	<i>Mobil Faz</i>	<i>R_f</i> <i>(H-İ-Tc)</i>	<i>R_f</i> <i>(serbest Tc)</i>	<i>R_f</i> <i>Tc-RF</i>
^{99m} Tc-Perteknetat	ITLC-SG	Aseton veya SF	0.0	1.0	--
^{99m} Tc-MDP	ITLC-SG veya 3MM	Aseton	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-MDP	ITLC-SG	1M Sodyum Asetat veya SF	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-DTPA	ITLC-SG veya 3MM	Aseton	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-DTPA	ITLC-SG veya 3MM	SF	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-Kolloid	ITLC-SG veya 3MM	Aseton veya SF	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-DMSA	3MM	Aseton	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-DMSA	ITLC-SA	0.3 M HCl ile asidifiye edilmiş Butanol	0.0	0.9	0.5
^{99m} Tc-MAA	ITLC-SG veya 3MM	Aseton veya SF	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-PYP	ITLC-SG veya 3MM	Aseton	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-PYP	ITLC-SG	H ₂ O	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-HSA	ITLC-SG veya 3MM	Aseton	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-HSA	ITLC-SG Strip HSA ile doyurulmalı ve kurutulmalıdır	EtOH/NH ₃ /H ₂ O (2:1:5)	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-HIG	ITLC-SG veya 3MM	Aseton, SF veya 0.1 M sitrat	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-(V)-DMSA	ITLC-SG	Butanon	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-(V)-DMSA	ITLC-SG	SF	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-(V)-DMSA	Silika jel	Butanol-AcAc- H ₂ O (3:2:3)	0.0	0.8	0.5
^{99m} Tc-IDA	ITLC-SA	%20 NaCl	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-IDA	3MM orijin kuru olmalıdır	Butanon	0.0	0.9	0.0
^{99m} Tc-IDA	ITLC-SG	H ₂ O veya %50'lik Asetonitril	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-Sestamibi	Alumina Orijin önce etanol ile ıslatılır ve kurumasına izin verilmez	Etanol (EtOH)	0.0	0.0	1.0
^{99m} Tc-tetrofosmin	ITLC-SG orijin kuru olmalıdır	Aseton-diklorometan (35:65)	0.0	1.0	0.5
^{99m} Tc-MAG3	ITLC-SG	Etil asetat-Butanon (3:2)	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-MAG3	ITLC-SG	%50'lik Asetonitril	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-exametazime	ITLC-SG	Butanon	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-exametazime	ITLC-SG	SF	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-exametazime	No 1	%50'lik Asetonitril	0.0	1.0	1.0
^{99m} Tc-sulesmurab (Leukoscan)	ITLC-SG veya 3MM	Aseton, SF veya 0.1 M sitrat	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-depreotide (Neospect)	ITLC-SG	Doygun NaCl çözeltisi	0.0	1.0	0.0
^{99m} Tc-depreotide (Neospect)	ITLC-SG	1 M Amonyum asetat-metanol (1:1)	0.0	1.0	1.0

Tablo II. ^{99m}Tc dışındaki radyonüklidlerle işaretli çeşitli radyofarmasötiklere ait kromatografik veriler

<i>Radyofarmasötik</i>	<i>Kromatografik Sistem</i>	<i>R_f</i> <i>(Serbest)</i>	<i>R_f</i> <i>(Kompleks)</i>
¹⁴ C-Üre	Selüloz / Butanol-Su-AcAc (12:5:3)	-	0.6
^{123/131} I-hippuran	Silika jel / Etil asetat-Etanol (1:1)	0.0	0.2-0.3
^{123/131} I-MIBG	Silika jel / Etil asetat-Etanol (1:1)	0.6	0.0
¹¹¹ In-DTPA	ITLC-SG / %10 Amonyum asetat-metanol (1:1)	0.1	1.0
¹¹¹ In-Octreotide	ITLC-SG / 0.1 M Sitrat tamponu pH : 5	1.0	0.0
¹⁸ F-FDG	Silika jel / Asetonitril-Su (95:5)	0.0	0.6
¹²³ I-ioflupane	ITLC-SG / Kloroform-Metanol (9:1) orijin kuru olmalıdır	0.0	1.0
¹²³ I-iomazenil	Silika jel / Etil asetat - Amonyum hidroksit (200:1)	0.0	0.7
¹²³ I-iomazenil	Silika jel / Kloroform-AcAc-Su (65:35:5)	0.0	0.3
¹³¹ I-iodocholesterol	Silika jel / Kloroform-Etanol (1:1)	0.0	0.66

USP minimum kabul edilebilir saflık oranı

Octreoscan %90

ÖNERİLER

Klavuzda yer alan yöntemler üreticinin kalite kontrol talimatlarıyla karşılaştırılarak kullanılmalıdır. Kılavuzda yer almayan radyofarmasötikler için literatüre başvurunuz ve/veya üreticinin önerdiği yöntemleri kullanınız.

Ekler: Tablo I ve Tablo II.

İşaretli radyofarmasötik veya radyokontaminantlardan birinin ilerleyerek şerit üzerinde ulaşabildiği nokta o molekülün “görece ön uç noktası” sayılır. Görece ön uç noktası oranı, yani R_f “relatif front” değeri, ilgili molekülün damlatıldığı noktadan itibaren ilerleyebildiği mesafenin bilinen ön uç noktası mesafesine oranıdır (2).

Tablo I’de ^{99m}Tc ile işaretli radyofarmasötiklere ait, Tablo II’de ise ^{99m}Tc dışındaki radyonüklidler ile işaretli çeşitli radyofarmasötiklere ait kromatografik veriler özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Sampson C.B.(ed) Textbook of Radiopharmacy. Theory and Practice. 3rd ed. Amsterdam, Gordon and Breach Science Publishers, 1999; 145-165.
2. Saha G.B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy., 4rd ed. New York, Springer Verlag, 1998; 148-172.
3. Kowalsky, R.J., Perry, J.R. Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice, Appleton & Lange, California,1987; 123-146.
4. Quality Control Procedure for Free Pertechnetate. <http://www.nuclearpharmacy.uams.edu>
5. Henkin RE, Boles MA, Dillehay GL, et al.; Nuclear Medicine, Mosby Inc, St. Louis, 1996; 410-420.
6. Ercan, M.T. Rapid Determination of Hydrolysed-Reduced Technetium-99m in Particulate Radiopharmaceuticals, Appl. Radiat. Isot., 1992; 43:1175-1177.
7. Wilson, M.A. Textbook of Nuclear Medicine, Lipincott Raven Publishers, Philadelphia, Pennsylvania, 1998; 385-413
8. Murray, I.P.C., Ell P.J., Stauss H.W., Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, Longman Group Limited, 1994; 465-470.