



İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP): Personel ve Eğitimleri

Good Radiopharmacy Practice (GRP): Personnel and Training

© Suna Erdoğan

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyofarmasötikler, insanda teşhis ve/veya tedavi amacıyla kullanılan ve hazırlandığı zaman yapısında en az bir radyonüklit (radyoizotop) bulunduran her türlü tıbbi ürünlerdir. Radyofarmasötiklerin raf ömürlerini ve kullanım sürelerini, yapılarında bulunan radyonüklitin yarılanma ömrü belirler ve çok kısa yarılanma ömrüne sahip radyonüklit içeren radyofarmasötikler, bazı kalite kontrol testleri tamamlanmadan hasta kullanımına sunulmaktadırlar. Bu durumda etkin bir Kalite Güvenliği Sisteminin (KGS) kurulmuş olması çok büyük önem kazanmaktadır. Kalite Güvenliği Sistemi'nin en önemli paydaşlarından biri de çalışan personeldir. Personelin sahip olması gereken yetkinlikler ve eğitimi çok iyi tanımlanmalı ve sağlandığından emin olunmalıdır. Bu kılavuz, İyi İmalat Uygulamaları (GMP) ve radyasyondan korunma kurallarının birlikte göz önünde bulundurulduğu uygulamalar bütünü olan İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP) bünyesinde, personel ve eğitimi ile ilgili yol gösterici bir doküman olarak hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalite güvenliği, iyi radyofarmasi uygulamaları (GRP), iyi imalat uygulamaları (GMP), personel, radyofarmasist, radyofarmasi teknisyeni

Abstract

Radiopharmaceuticals are medical products that are used for diagnosis and/or treatment in humans and containing one or more radionuclides (radioisotopes). The shelf life and expiry period of the radiopharmaceutical preparation depends primarily on the physical half-life of the radioisotopes. Many radiopharmaceutical preparation contain with very short half-lives may be released for use before completion of the all quality control tests. In this case, it is become more important to establish an effective Quality Assurance (QA) System. One of the most important stakeholders of the QA is the personnel. The competencies and education of the staff should be well defined and ensure that provided. This document gives guidance on the personnel and their education/training regarding to Good Radiopharmacy Practices (GRP), which involves to regulations on Good Manufacturing Practices (GMP) as well as radiation protection.

Keywords: Quality assurance, good radiopharmacy practice (GRP), good manufacturing practice (GMP), personnel, radiopharmacist, radiopharmacy technician

Giriş ve Amaç

Radyofarmasötikler, insanda teşhis ve/veya tedavi amacıyla kullanılan ve hazırlandığı zaman yapısında en az bir radyonüklit (radyoizotop) bulunduran her türlü tıbbi ürünlerdir. Radyofarmasötikler, konvansiyonel ilaçlar gibi, 2001/83/EC Avrupa Direktifine paralel olarak hazırlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma

Yönetmeliğine (Resmi Gazete Sayı: 25705 ve Tarih: 19.01.2005) tabidirler, ancak yapılarında bulunan radyoaktivite nedeniyle özel bir grup tıbbi ürün olarak kabul edilirler. Bu nedenle, hazırlanma ve kullanımları Avrupa Birliği direktifleri doğrultusunda düzenlenir. Bu direktiflerin benimsenme oranı ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir. Her bir üye devlet, direktifin kapsamı ve sınırlarını koruyarak, kendi kurallarını koyabilir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Suna Erdoğan, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 305 21 52 **E-posta:** serdogan@hacettepe.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4634-0097

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Radyofarmasötikler hazırlanışlarına göre 4 ana grupta sınıflandırılabilirler;

- Kullanıma hazır radyofarmasötikler
- Yarı hazır ürünlerden (kit) hazırlanan radyofarmasötikler (Örneğin; Tc radyofarmasötikleri)
- Uygulamadan önce hazırlanan radyofarmasötikler (Örneğin; PET radyofarmasötikleri)
- Otolog radyofarmasötikler (Örneğin; Tc-99m işaretli kırmızı kan hücreleri)

Endüstriyel olarak hazırlanmış kullanıma hazır radyofarmasötikler, radyonüklit jeneratörler, radyofarmasötik kitler ve radyonüklit prekürsörler konvansiyonel ilaçlar gibi ruhsat yönetmeliğine tabidirler. Ancak, ruhsatlı radyonüklit jeneratörler, ruhsatlı kitler veya ruhsatlı radyonüklit prekürsörlerden hazırlanan radyofarmasötikler ile etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış, rutin kullanıma geçtiği gösterilen ve otoriteden kullanımı ile ilgili gerekli izinleri almış olan majistral radyofarmasötikler için kullanımın ilgili sağlık kuruluşunda sınırlı kalması şartıyla ruhsat aranmaz.

Bu açıklamadan anlaşılacağı üzere radyofarmasötikler için, endüstriyel üretim söz konusu olduğu gibi, nükleer tıp departmanlarındaki radyofarmasi laboratuvarlarında hazırlanarak hasta kullanımına sunulması da söz konusudur (2) ve özellikle son yıllarda bu ikinci grupta yer alan radyofarmasötiklerin sayısında ciddi bir artış söz konusudur.

Konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötiklerin de etkin, kaliteli ve güvenli üretimleri için personel önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu kılavuz, İyi İmalat Uygulamaları (GMP) (3) ve İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP) (4) kılavuzlarında, genel çerçevede belirtilmiş olan personel ve eğitimi konusunda yol gösterici bir döküman olarak hazırlanmıştır.

Endüstriyel üretilen radyofarmasötikler, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği (5) ve Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri GMP Kılavuzu'na (3) tabii iken, hastane ortamında, ruhsatlı veya izinli jeneratörler ya da kitler kullanılarak hazırlanan radyofarmasötikler bu yönetmelik ve kılavuz kapsamında değildir (3). Bu nedenle, radyofarmasötiklerin üretim/hazırlanmasında görev alacak personel ve eğitimleri; endüstriyel üretilen radyofarmasötikler ve hastane ortamında hazırlanan radyofarmasötikler dikkate alınarak iki ayrı başlık altında anlatılmıştır.

Tanımlar

Radyofarmasötik kit: Uygulamadan hemen önce radyonüklit ile bir araya getirilerek radyofarmasötüğü oluşturan, steril reaktifleri veya katkı maddelerini içeren müstahzar.

Radyonüklit prekürsör: Uygulamadan önce bir başka maddenin radyoaktif işaretlenmesi için üretilen herhangi başka bir radyonüklit.

Radyonüklit jeneratör: İçeriğinde sabit bir ana radyonüklit bulunduran ve bu ana radyonüklitten bozunma sonucu bir yavru radyonüklit oluşan ve bu yavru radyonüklidin elüsyon yoluyla veya diğer bir yöntemle elde edilebildiği, radyofarmasötik ürünlerde kullanılan her türlü sistem.

İyi İmalat Uygulamaları (GMP): Beşeri tıbbi ürün ve etkin maddelerin kullanım amacına uygun, ruhsatına esas bilgilerin veya ürün spesifikasyonunun gerekli gördüğü şekilde, kalite standartlarına uyumlu olarak sürekli imal edilmesini ve kontrolünü sağlayan kalite güvence sisteminin parçası.

İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP): GMP ve radyasyondan korunma kurallarının birlikte göz önünde bulundurulduğu uygulamalar bütünü.

Majistral ilaç: Hasta için özel olarak hekim tarafından reçete edilen ve eczanede bu formüle göre hazırlanan ilaç.

Ofisinal ilaç: Farmakopede bulunan formüle göre eczacı tarafından hazırlanan ilaç.

Endüstriyel Olarak Üretilen Radyofarmasötikler

Personel

Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri GMP Kılavuzu'na göre endüstriyel üretim yapan işletmelerde, Farmasötik Kalite Sistemini uygulamaya geçirmek ve sürdürmek ile etkinliğini iyileştirmek için yeterli ve uygun kaynaklarla birlikte yapılan işin niteliğine uygun gerekli kalifikasyona ve pratik tecrübeye sahip olan yeterli sayıda personel bulundurulmalıdır. Tüm personelin görev ve sorumlulukları açıkça ve yazılı olarak tanımlanmalı ve herhangi bir personele yüklenen sorumluluklar, ürünün kalitesini risk altına sokacak ölçüde fazla olmamalıdır.

Tıbbi ürün üretimi yapılan işletmelerde, üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve ürünün serbest bırakılmasından sorumlu olarak atanmış mesul müdürü içeren ve tam gün görev yapan Kilit Yönetim Personeli olarak ifade edilen en az 3 personel bulunmalıdır. Üretim ve kalite kontrol sorumluları birbirlerinden bağımsız olmalıdır. İlave olarak, firmanın büyüklüğüne ve

organizasyonel yapısına bağlı olarak bağımsız bir Kalite Güvence Sorumlusu veya Kalite Birimi Sorumlusu da bulunabilir (3). Bunun dışında yapılan işin boyutu, niteliği ve kompleksliğine göre personel sayısı ayarlanabilir.

Görev ve Sorumluluklar

Kilit personel olarak tanımlanan üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve mesul müdürün görev ve sorumlulukları Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri GMP Kılavuzu'nda (3) ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Bu 3 personelin ve varsa Kalite Güvence veya Kalite Birimi Sorumlularının birbiri arasındaki ilişkilerin yönetim hiyerarşisi içinde net olarak gösterildiği, bir organizasyon şeması olmak zorundadır.

Eğitim

Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği'ne göre mesul müdür olarak görev yapacak kişi, eczacılık, tıp ve en az dört yıl süreli lisans eğitimi veren kimya bilim dallarının en az birinden mezun olmak zorundadır. Ayrıca mesul müdürün ilgili otorite tarafından üretim yeri izni verilmiş bir imalathanede üretim, kalite güvence veya kalite kontrol faaliyetlerinden birinde en az iki yıl pratik tecrübesinin olması zorunludur. Ancak eczacılık, tıp veya kimya alanında lisans diplomasına sahip olanlarda veya ilgili alanlarda doktora derecesine sahip olanlarda tecrübe şartı aranmayabilir (5).

Radyofarmasötik üretiminde görev alan personelin bu ürün grubunun özelliğine göre radyoaktivite ve radyofarmasötik ürünler, radyasyondan korunma, steril tıbbi ürünler ve üretimleri, aseptik çalışma, GMP, formülasyon geliştirme, validasyon, kalite güvenliği ve kalite kontrol konularında gerekli eğitimleri alması önerilmektedir.

Görevi gereği üretim ve depolama alanlarına veya kalite kontrol laboratuvarlarına (teknik bakım ve temizlik personeli dahil) girmek durumunda olan tüm teknik personel ile faaliyetleri ürün kalitesine etki eden diğer personele görev tanımlarına ve sorumluluklarına uygun şekilde Farmasötik Kalite Sistemi ve GMP ile ilgili temel teorik ve pratik eğitimin verilmesi, bulaşmanın zararlı olduğu alanlarda (örneğin: temiz alanlar, aktif toksik veya enfeksiyöz veya hassasiyete neden olan maddeler ile çalışılan alanlar) çalışan personele özel bir eğitim verilmesi gerekmektedir (3). Radyoaktif ürünlerin kullanıldığı alanlarda çalışan tüm personele (temizlik ve bakım ile ilgili olanlar dahil) radyasyondan korunma başta olmak üzere bu ürün grubuna özel ek eğitim, verilmelidir.

Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel, tercihen üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Eğer bu önlenemez bir durumsa, bu kişilere (özellikle kişisel hijyen ve kendilerine verilen koruyucu kıyafetle ilgili olarak) yeterli bilgi verilmelidir.

Radyofarmasi Laboratuvarlarında Üretilen/ Hazırlanan Radyofarmasötikler

Personel

Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA) radyofarmasi laboratuvarlarındaki işlemleri radyofarmasötiklerin çeşitliliğini, işlemlerin kompleksliği ve radyofarmasi ile ilişkili riskleri göz önünde bulundurarak, bir radyofarmasi laboratuvarında yapılan işlemleri 7 farklı çalışma düzeyinde (ÇD) sınıflandırmaktadır (6).

- ÇD 1a; kullanıma hazır radyofarmasötikler
- ÇD 1b; radyoaktif bileşiklerin dağıtımı (*dispensing*)
- ÇD 2a; hazır kitler ve jeneratörlerden hazırlanan radyofarmasötikler
- ÇD 2b; radyoaktif işaretli otolog ürünler özellikle lökositler
- ÇD 3a; karıştırma, çözme, radyoaktif işaretleme vb. işlemler (*compounding*)
- ÇD 3b; terapötik radyofarmasötiklerin hazırlanması
- ÇD 3c; PET radyofarmasötiklerinin hazırlanması

Kit bazlı "klasik" radyofarmasötiklerin hazırlanması ile farklı kimyasal prosedürlerle hazırlanan PET radyofarmasötikleri, otolog radyofarmasötikler ve hastane ortamında hazırlanan kitler dahil in-house radyofarmasötikler olarak isimlendirilen majstral ve/veya ofisinal kapsamındaki radyofarmasötiklerin hazırlanmasında, işlem çeşitliliği ve kompleksliği açısından önemli bir farklılık bulunmaktadır. Bu nedenle bir radyofarmasi birimindeki personel sayısı, yapılan işlemlerin boyutu ve kompleksliği göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır.

Radyofarmasötikler, bir radyofarmasist tarafından veya bir radyofarmasistin gözetiminde hazırlanmalıdır. Radyofarmasistin sahip olması gereken eğitim ve deneyimleri konusunda ülkeler arasında büyük farklılıklar vardır. Amerika, Birleşik Devletleri (7), Belçika, İspanya ve Fransa (8) gibi bazı ülkelerde radyofarmasi bir eczacılık uzmanlık alanı olarak tanımlanmıştır. İngiltere'de ise özellikle majstral ve/veya ofisinal radyofarmasötiklerin ve PET radyofarmasötiklerinin üretiminin eczacılar tarafından veya eczacı gözetiminde yapılabileceği belirtilmiştir (9). Diğer Avrupa ülkelerinde radyofarmasist olarak görev yapan kişilerin lisans eğitimleri ve

deneyimleri konusunda çok farklı uygulamalar söz konusudur. IAEA özellikle ÇD 3 kapsamında işlemleri yürüten daha büyük nükleer tıp departmanlarında bu işlemlerin bir radyofarmasist veya bir eczacı gözetiminde yürütülmesini önermektedir (6).

Görev ve Sorumluluklar

Radyofarmasistin sorumluluğunda gerçekleştirilmesi gereken faaliyetler, radyofarmasötik üretiminin tüm aşamalarını içermektedir. Bu sorumluluklar genel başlıkları ile aşağıda listelenmiştir (10,11).

Tedarik: Radyofarmasötikler, yardımcı ilaçlar, malzemeler ve ilgili malzemelerin siparişi, alımı, depolanması ve envanter kontrolü.

Bileşik oluşturma (compounding): Jeneratör elüsyonu, kitin yeniden sulandırılması/çözülmesi, ticari olarak mevcut olmayan ürünlerin hazırlanması ve diğer radyoaktif işaretleme işlemleri.

Kalite Güvencesi: Aletlerin, ekipmanların ve cihazların işlevsel kontrolleri ve radyofarmasötik kalite ve saflığın belirlenmesi.

Dağıtım (dispensing): Hastalarda kullanılmak üzere, çok dozlu vialler veya bireysel hasta dozları hazırlayarak reçetelerin dağıtılması.

Dağıtım (distribution): Radyofarmasötiklerin ambalajlanması, etiketlenmesi ve kullanıcıya ulaştırılması

Sağlık ve güvenlik: Radyasyondan korunma uygulamaları ve tehlikeli kimyasalların ve biyolojik örneklerin uygun şekilde kullanılması.

Danışmanlık: Radyofarmasötik ile ilgili genel uygulamalar veya hasta bakımı açısından ilgili sağlık

personeline, hasta ve yakınlarına bilgi akışı sağlama ve danışmanlık hizmeti sağlanması.

Hasta sonuçlarının izlenmesi: Hastaların radyofarmasötik uygulamadan önce uygun hazırlık almalarını sağlamak ve klinik sorunların önlenmesini veya fark edilmesini, araştırılmasını ve düzeltilmesini sağlamak gibi her bir hasta için optimal sonuçları sağlamaya yardımcı olacak tüm ilaç danışmanlık faaliyetleri.

Araştırma ve geliştirme: Yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi, yeni hazırlama veya yeni kalite kontrol yöntemleri çalışmalarını yürütmek ve/veya radyofarmasötiklerin klinik denemelerine katılım.

Eğitim

ÇD 1, 2 ve 3 kapsamında yürütülen işlemler ve bu işlemlerde çalışacak personelin alması gereken minimum eğitim konuları Tablo 1-3'de özetlenmiştir.

Bunun dışında radyofarmasist olarak çalışacak personel için teorik eğitim kapsamında (6);

- Radyasyon türleri, radyoaktivite, radyonüklit tanımları,
- Radyasyon izlemek için kullanılan enstrümanlar,
- Radyasyon güvenliği
- Radyoaktif bileşikler
- Günlük radyofarmasi pratiğinde kullanılan matematiksel hesaplamalar
- Radyofarmasötiklerin hazırlanması, ve aseptik yöntem
- Hastanelerde İyi Üretim Uygulamaları (GMP)

Tablo 1. Çalışma düzeyi 1a ve 1b düzeylerinde yürütülen işlemler ve bu işlemlerde çalışacak personelin alması gereken minimum eğitim konuları (6)

Çalışma düzeyi	Yapılan İşlemler	Eğitim konuları (teorik ve/veya pratik)
1a	Bitmiş ürün halinde tek doz ve çok doz olarak üreticiden temin edilen radyofarmasötüğün dağıtımı (<i>dispensing</i>)	Doz bölme ve hasta dozlarının hazırlanması Doz kalibrasyonu İşaretleme Kalite kontrol testleri Radyasyon güvenliği Aseptik yöntem Kayıtların tutulması
1b	Radyoiyot ve radyonüklit tedavisi için kullanılan ve kullanıma hazır radyofarmasötiklerin dağıtımı (<i>dispensing</i>)	Çeker ocakların kullanımı Beta yayan radyonüklitlerin kullanımı Beta yayan radyonüklitler dahil radyoaktif maddeler için zırhlama materyalleri Kontaminasyondan, çapraz kontaminasyondan korunma yolları I-131 gibi uçucu radyoizotopların inhalasyonu ve korunma

Tablo 2. Çalışma düzeyi 2a ve 2b düzeylerinde yürütülen işlemler ve bu işlemlerde çalışacak personelin alması gereken minimum eğitim konuları (6)

Çalışma düzeyi	Yapılan İşlemler	Eğitim konuları (teorik ve/veya pratik)
2a	Lisanslı Mo-99/Tc-99m jeneratörünün temini ve kullanımı Lisanslı soğuk kitlerin temini Lisanslı soğuk kitlerin radyoaktif işaretlenmesi Yeniden sulandırılan (<i>reconstituted</i>) çoklu dozlu viallerden birim dozların dağıtımı Radyoaktif işaretli radyofarmasötik kitlerin temini	Mo-99/Tc-99m jeneratörünün kullanımı Jeneratör eluatı kullanılarak ticari kitlerin işaretlenmesi Jeneratörün ve hazırlanan radyofarmasötiklerin kalite kontrol testleri Radyasyon izlenmesi Güvenlik yönetmelikleri ve ilgili dokümanlar Jeneratörün aseptik işlemlerle sağlanması Steril bir çözeltinin bir kapalı kaptan diğerine transferi Biyogüvenlik kabinleri gibi cihazların kullanımı Zırhlı cihazların (örneğin su banyosu) kullanımı
2b	Otolog kan hücrelerinin işaretlenmesi	Aseptik yöntemle hücrelerin işlenmesi Otolog kan hücrelerinin işaretlenmesi Steril bir çözeltinin bir açık kaptan diğerine transferi Biyolojik materyal ile çalışma Biyozararlı materyal ile çalışan personelin korunması Santrifüj, mikroskop ve hemositometre gibi temel laboratuvar ekipmanlarının kullanımı Çapraz enfeksiyonları önlemek için ardışık hastalar arasında ekipman ve tesislerin kapsamlı temizlik prosedürleri

Tablo 3. Çalışma düzeyi 3a, 3b ve 3c düzeylerinde yürütülen işlemler ve bu işlemlerde çalışacak personelin alması gereken minimum eğitim konuları (6,11)

Çalışma düzeyi	Yapılan İşlemler	Eğitim konuları (teorik ve/veya pratik)
3a	Tanısal amaçla kullanılan radyonüklitleri içeren radyofarmasötiklerin mevcut ticari kitlerden hazırlanması Mevcut kitlerde değişiklikler yaparak ve/veya başlangıç maddelerinden hareketle reaktif kitlerin <i>in-house</i> hazırlanması Araştırma ve geliştirme çalışmaları	Çalışma düzeyi 2a ve 2b de belirtilen konulara ilave olarak Hastane çalışmalarında İyi Laboratuvar Uygulamaları (teorik ve pratik) Sentetik reaktifler ve biyolojik ürünlerin aseptik kullanımı Dondurarak kurutma (liyofilizasyon) Temel laboratuvar ekipmanlarının (analitik terazi, pHmetre) kullanımı ve kalibrasyonu Radyoaktif işaretleme yöntemleri Sterilite ve pirojenite testleri Hayvan modellerinde biyodağılım çalışmaları <i>In vitro</i> biyolojik aktivite tayini Etik komite başvuru yolları
3b	Temel bileşenlerden veya lisanssız ara ürünlerden ve radyonüklitlerden terapötik uygulama için radyofarmasötiklerin hazırlanması (açık prosedür) Araştırma ve geliştirme çalışmaları	Yukarıda bahsedilen eğitimlere ilave olarak; hazırlama işlemi ile ilişkili radyasyondan korunma Dahili dozlar Terapötik radyonüklitlerin klinik kullanımı
3c	PET radyofarmasötiklerinin sentezi Lisanssız uzun ömürlü jeneratörleri kullanılarak Ga-68 Re-188 radyofarmasötiklerinin hazırlanması Araştırma ve geliştirme çalışmaları	Pozitron yayan radyonüklitlerin sentez ve işaretleme, kullanımı, dozlara bölünmesi, dahili dozları PET radyokimyası

- Çalışma kabinleri, izolatörler
- Hastane radyofarmasi laboratuvarında kalite güvenliği
- Radyofarmasötiklerin kalite kontrolü (sterilite ve pirojen testleri dahil)
- Çevresel izleme (monitoring)
- Radyofarmasi laboratuvarında rutin izleme işlemleri ve sorunların giderilmesi
- Elektronik iş çizelgesi ve radyofarmasi veritabanlarının kullanımı
- Radyonüklit üretim yöntemleri
- Radyofarmasötiklerin ruhsatlandırılması ve farmakopelerin kullanımı
- Radyoaktif paketler, ambalajlama ve etiketleme
- Radyoaktif iyodun güvenli işlenmesi, çalışma kabinleri ve güvenlik kabinleri
- Radyoaktif atıkların imhası
- Radyofarmasötiklerin biyodağılımı
- Radyofarmakoloji ve radyofarmasötiklerin lokalizasyon mekanizmaları
- Enfeksiyon görüntüleme
- Otolog radyofarmasötiklerin (radyoaktif işaretli lökositler, eritrositler) hazırlanması
- Radyofarmaside kullanılan biyomoleküller, antikorlar, peptitler
- Nükleer Tıp pratiğinde PET'in rolü ve PET radyofarmasötiklerinin kalite kontrolü
- PET radyofarmasötiklerinin güvenli kullanımı
- İlaç-radyofarmasötik etkileşimleri

Pratik eğitimler kapsamında (6);

- Radyasyon hijyeni, kalibratör geometrisi
- Jeneratör deneyleri; profil, elüsyon kayıtları, kurulum, Alüminyum testi
- Kalite kontrol testleri, kromatografi, pH
- Standart Çalışma Prosedürü (Standart Operation Procedure - SOP) oluşturma, kayıtların tutulması
- Radyofarmasötik monografları üzerinde pratik çalışma
- Yarı ömür tayini deneyleri
- Radyoiyodun güvenli kullanımı ve dağıtımı
- Atık yönetimi ve ilgili kayıtların tutulması
- Hücre işaretleme
- Mikrobiyolojik testler
- Aseptik çalışma pratiği
- Hasta dozlarının hazırlanması pratiği
- Radyoaktif işaretli antikor ve peptitlerin dozlara bölünmesi
- FDG doz hesaplaması ve PET dozlarının hazırlanması konularında eğitimler verilmesi önerilmektedir.

Radyofarmasi Teknisyeni ve Eğitimleri

Radyofarmasi laboratuvarları için temel personelden biri de radyofarmasi teknisyenleridir. Radyofarmasi teknisyenleri nükleer tıp pratiklerinin yürütülmesinde yardımcı personel olarak görev yapmanın yanı sıra mevcut durumda pek çok nükleer tıp departmanında radyofarmasist olmadığı durumlarda ÇD 1 ve ÇD 2 düzeyindeki işlemleri yürütmektedirler.

Amerikan Eczacılar Birliğinin radyofarmasi teknisyenleri için önerdiği eğitim konuları aşağıda listelenmiştir (6).

- Terminoloji
- Radyofarmasötiklerle ilgili kısaltmalar ve semboller, radyoizotop kısaltmaları
- Günlük radyofarmasi pratiğinde kullanılan matematiksel hesaplamalar (Kesirler, ondalık sayılar, bilimsel gösterimleri, oranlar ve yüzdeler vb).
- Radyoaktif maddelerin bozunma şeması
- Doz hesaplamaları
- Karıştırma, çözme gibi işlemleri içeren hazırlama işlemleri radyofarmasötikler için yaygın olan parenteral uygulama yolları (tanım, önlemler ve sorunlar)
- Aseptik hazırlama teknikleri
- Miktar ölçümleri (hacim, ağırlık, aktivite vb.)
- Kalite kontrol testleri dahil kullanılan ekipmanlar ve bulların kullanımı, montajı ve bakımı
- Kontrol ve kayıt tutma prosedürleri
- Radyofarmasötiklerin ambalajlaması ve etiketlenmesi
- Üreticinin ürünle birlikte sunduğu Kullanım Talimatları (KT) ve Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) gibi dokümanların kullanımı
- Radyokimyasal saflık, radyonüklidik saflık, sterilite testi gibi kalite kontrol testleri
- Teşhis amacıyla kullanılan radyofarmasötikler
- Tedavi amacıyla kullanılan radyofarmasötikler
- Nükleer tıp pratiklerinde kullanılan dozaj formları (kapsüller, enjeksiyonluk çözeltiler, oral çözeltiler, gazlar)
- Atık yönetimi ve ilgili kayıtların tutulması

- Radyoaktif maddeler dahil günlük çalışma pratiğinde kullanılan tüm madde ve malzemelerin envanter ve satın alma prosedürleri ve kayıtların tutulması
- İlgili mevzuatlar ve yasal düzenlemeler

Sonuç

Nükleer Tıp, tıp, eczacılık, ve fizik dallarının dahil olduğu multidisipliner bir uzmanlık alanıdır ve radyofarmasi, bir nükleer tıp departmanının ayrılmaz bir parçasıdır. Radyofarmasi pratiklerinin başlıca amacı kaliteli nükleer tıp uygulamalarının temeli olan yüksek kaliteli radyofarmasötiklerin hazırlanmasıdır. Bunun için radyofarmasötiklerin hazırlanması ve kalite kontrolü işlemlerinde sadece uygun ve yeterli eğitimleri almış kalifiye personel sorumlu olmalıdır. Özellikle PET radyofarmasötikleri gibi yarı ömrü çok kısa olan radyofarmasötikler tüm kalite kontrol testleri tamamlanmadan önce hasta kullanımına sunulabilmektedir. Bu tür radyofarmasötiklerin güvenli ve etkin bir şekilde üretilmesinin temel noktası etkin ve valide edilmiş bir üretim yönteminin kullanılmasının yanı sıra bu işlemlerin deneyimli ve eğitilmiş personel yardımıyla yürütülmesidir. Bu açıdan radyofarmasötik üretiminde personel ve eğitimleri ayrı bir öneme sahiptir. Üretimini yapıldığı birimlerde, yeni prosedürler ve işlemlerin uygulandığı ve/veya eksikliklerin/hataların görüldüğü durumlarda personeli eğitmek için belirli periyodlarla devam eden eğitim programlarına sahip olması tavsiye edilir. Bu eğitimlerle ilgili kayıtlarında düzenli olarak tutulması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1049-1062.
2. Decristoforo C, Patt M. Are we "preparing" radiopharmaceuticals? *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* 2016;1:12. DOI: 10.1186/s41181-016-0011-7.
3. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu, TC Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Versiyon 2018/2, Yürürlük Tarihi: 01/08/2018.
4. Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in The Preparation of Radiopharmaceuticals, GRPP-guidelines, Version 2, EANM Radiopharmacy Committee, March 2007.
5. Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği, Resmi Gazete Tarih: 21.10.2017, Resmi Gazete Sayısı: 30217.
6. Competency based hospital radiopharmacy training, IAEA, Training Course Series, No: 36, Vienna 2010.
7. Board of Pharmacy Specialties Last Accessed Date: 2020. Available from: <https://www.bpsweb.org/bps-specialties/nuclear-pharmacy/> Son erişim tarihi: 2020.
8. Decristoforo C, Peñuelas I. Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;53:394-401.
9. Section 10 of the Medicines Act 1968 London: HMSO, 1968.
10. Ponto, JA and Hung, JC. 2000. Nuclear Pharmacy, Part II: Nuclear Pharmacy Practice Today. *J Nucl Med Tech* 2000;28:76-81.
11. Qatya MS, Quality Assurance of Radiopharmacy in Selected Gauteng Academic Hospitals. Master of Science in Medicine (Pharmacy) Thesis, School of Health Care Sciences, Faculty of Health Science, University of Limpopo, 2010.