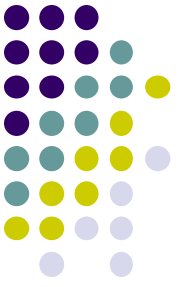




RADYOFARMASÖTİKLER

DOÇ.DR. BURCU DEVRİM



***Radyofarmasötikler*, tanı ve/veya tedavi amacıyla kullanılan, yapısında radyonüklit içeren ilaçlardır.**



Radyofarmasi ise hastalara tanı ve tedavi amacı ile verilen radyoaktif yapıdaki ilaç molekülü ve farmasötik dozaj şekillerinin hazırlanması, kalite kontrolü, dağıtımı, kayıtlarının tutulması, saklanması ve geliştirilmesi ile ilgilenen bilim dalıdır.



Bir radyofarmasötik, radyonüklit ve farmasötik kısım olmak üzere iki kısımdan oluşur.

***Radyonüklit*, çekirdeği kendiliğinden bozunmaya uğrayarak bir veya birden çok iyonlaştırıcı radyasyon yayan radyoaktif atomdur.**

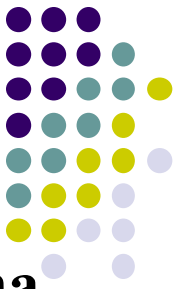
Radyofarmasötiklerin hazırlanması sırasında, görüntülenmesi istenen organ içinde lokalize olan veya organın fizyolojik fonksiyonuna katılan bir ilaç seçilir. Daha sonra uygun bir radyonüklit, seçilen ilaca bağlanır. Bu işleme *işaretleme* denir.



Radyofarmasötüğün hastaya verilmesinden sonra, radyonüklitten yayılan radyasyon dedektörlerle belirlenir, bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür. Bu işlem gama kameralar ile yapılır.

Radyonüklitin organizmadaki dağılımının görüntülenmesi ile anatomik bilgiler, bu dağılımın zamana bağlı olarak değişiminin saptanması ile de fizyolojik bilgiler elde edilir.

Radyonüklitler, klinik öncesi çalışmalarda geliştirilen yeni ilaç formülasyonlarının değerlendirilmesine de katkıda bulunur.



- ***Nüklid:*** Çekirdeğindeki proton ve nötronların sayısına göre numaralarla ayırt edilebilen atomlardır.

- ***Atom numarası:*** Çekirdekte bulunan protonların sayısını tanımlar.

Atoma kimyasal özelliğini verir.

Doğal nüklidlerin atom numaraları 1-92 arasındadır.

Bir elementin yalnız bir atom numarası vardır.

- ***Kütle numarası:*** Çekirdekte bulunan proton ve nötronların sayılarının toplamıdır.

$\text{Co}^{59} \rightarrow \text{Kütle no}$

$_{27} \rightarrow \text{Atom no}$



• ***İzotop:*** Aynı atom numarasını taşıyan (aynı elemente ait) fakat farklı kütle numarasındaki nüklidlerdir. Aynı elementin izotoplarında atom numarası değişmez fakat kütle numarası değişir, dolayısı ile ağırlığı değişir.

Elementlerin birden fazla kararlı izotopu bulunabilir.

Carbon-12 \longrightarrow 6 proton + 6 nötron

Carbon-14 \longrightarrow 6 proton + 8 nötron

Radyoizotoplar ise radyoaktif dönüşüm ile belirlenebilir hale gelen stabil olmayan (kararsız) izotoplardır.



Doğal izotoplar: ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O
8 8 8

Radyoaktif izotoplar: ^{13}O , ^{14}O , ^{15}O , ^{20}O
8 8 8 8



Radyoaktif izotoplar kararlı hale gelebilmek için parçalanmaya uğrar (radyoaktif çekirdek bozunması) ve bu parçalanma sırasında çekirdeklerinden *alfa (α), beta (β) parçacıkları ve gama (γ) ışınları* adı verilen iyonize edici radyasyon yayarlar.



Alfa Parçacıkları (${}^4_2\alpha$ ${}^4_2\text{He}$)

-Alfa parçacığı yörünge elektronlarından arınmış bir helyum çekirdeğidir.

-Alfa parçacıkları düşük penetrasyon gücüne sahiptir. Enerjisini çok kısa mesafede kaybettiği için, en yüksek enerjili alfa parçacığı bile birkaç santimetre içinde enerjisinin tamamını kaybeder ve bu nedenle insanlar için dış ışınlama riski yoktur.

-Ancak, iyonizasyon kabiliyetlerinin yüksek olması nedeniyle vücut içinde temas ettiği organlar için tehlikelidir ve vücut içine alınması engellenmelidir.



Beta Parçacıkları (β^-)

-Beta parçacığı, çekirdekten yayılan yüksek enerjili bir elektrondur.

-Beta parçacıkları orta derecede penetrasyon gücüne sahiptir ve insan derisini aşması için 70 keV'den büyük bir enerjiye ihtiyacı vardır. Bu nedenle dış ışınlamalar için tehlikeli olabilmektedir.

-İç ışınlamalar düşük iyonizasyon nedeni ile alfa parçacıkları kadar tehlikeli değildir.



Gama Işınlari (γ)

-Gama (γ) ışınları tanecik değildir. Kısa dalga boylu ve yüksek enerjili (x- ışınları benzeri) ışınlardır.

-Radyasyon korunması açısından X ve gama ışınları orijinleri dışında birbiri ile aynı özellikteki radyasyonlardır. Gama ışınları çekirdekten yayılırken X-ışınları dış yörüngedeki elektronun daha iç yörüngeye dönüşü sırasında yayılır.

-X ve gama ışınları yüksüzdür. Bu nedenle enerjilerini yüklü parçacıklara (elektronlara) aktarırlar.



Radyasyon tipi	Alfa parçacıkları	Beta parçacıkları	Gama ışını
Sembol	${}^4_2\alpha$ / ${}^4_2\text{He}$	β^-	γ
Yükü	+2	-1	0
Hızı	Yavaş	Hızlı	Çok hızlı
İyonize olma kabiliyeti	Yüksek	Orta	0
Penetrasyon gücü	Düşük	Orta	Hızlı



Radyoaktif elementler doğal ve yapay olmak üzere iki grupta toplanırlar:

- *Doğal radyoaktif elementler:*

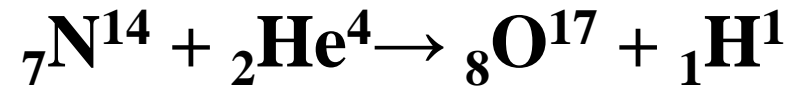
Dışarıdan herhangi bir etki olmadan radyoaktif ışın yayan elementlerdir. *Uranium, thorium, polonium, radium* gibi. Periyodik tabloda bizmattan sonra gelen elementlerin çoğu doğal radyoaktif elementlerdir.

- *Yapay radyoaktif elementler:*

Çekirdeğindeki proton ve nötronu bir arada tutan bağlanma enerjisi yüksek elementler dayanıklı elementlerdir. Bunlar kendi kendilerine parçalanmazlar. Böyle bir elementin çekirdeği dışarıdan gelen alfa veya nötron taneleri ile bombardımana tabi tutulursa, dayanıklı çekirdek kendisi ile izotop olan yeni bir elemente dönüşür.



Rutherford, azotu helyum çekirdeği ile bombardıman ederek oksijen izotopu elde edilebildiğini göstermiştir.





Radyonüklidlerin Üretimi

- 1) Yüklü partikül bombardımanı:** Radyonüklidler hedef materyalin **siklotron** adı verilen partikül hızlandırıcılarında yüklü partiküller tarafından bombardımanı ile üretilebilirler.
- 2) Nötron bombardımanı:** Radyonüklidler hedef materyalin nükleer reaktörlerde nötron bombardımanı ile üretilebilirler.
- 3) Radyonüklid jeneratör sistemleri:** Çalışma prensipleri, uzun ömürlü bir radyonüklidin kısa ömürlü bir radyonüklide parçalanması ve daha sonra kimyasal olarak ayrıştırılması esasına dayanmaktadır.

Çekirdeklerin dayanıklılıklarının farklılığına bağlı olarak nükleer enerji dört tip çekirdek reaksiyonu ile serbest hale geçebilir:



- Çekirdek radyoaktif parçalanma ile daha hafif bir çekirdeğe dönüşür. Bu olayda α ve β tanecikleri ile γ ışınları yayılır.
- Bir çekirdek α , β , nötron, proton veya deutron ile bombardıman edilirse oluşan dayanıksız çekirdek proton veya nötron yayar ve daha dayanıklı hale geçer. Bu olaya da *çekirdek parçalanması* denir.
- Çok ağır bir çekirdek parçalanarak orta ağırlıkta bir çekirdeğe dönüşürse bu olaya *“füzyon”* denir.
- Hafif bir çekirdek diğer bir çekirdekle birleşerek dayanıklı bir çekirdek oluşturur ise bu olaya da *“füzyon”* denir.



- *Transmutasyon:*

Bir atom veya çekirdeğin proton sayısının (atom numarasının) değişmesine *transmutasyon* denir.

- *Kritik kütle:*

Fizyona yetenekli bir çekirdeğin kendi kendine sürekli fizyon oluşturabilecek miktarına denir.

Eğer kritik kütle aşılar, yayılan nötronlar fizyona yetenekli olmayan bir madde tarafından tutulmaz ise reaksiyon kontrol altına alınamaz ve büyük bir patlamaya neden olur.

Radyoaktivite Birimleri



Spesifik aktivite:

1 gram maddenin doğurduğu radyoaktivite miktarı (saniyede uğradığı bozunma sayısı) *spesifik aktivite* olarak tanımlanır.

Bir ortamda mevcut radyoaktif madde miktarı aktiviteyi doğuran çekirdeğin kütlesi ile doğru orantılıdır.

Curie (Ci):

"Stabil hale dönüşmesi için saniyede 3.7×10^{10} atom parçalanma hızına sahip olan radyoaktif madde miktarına **1 Curie (küri)** denir.



Becquerel (Bq) (SI):

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

Röntgen(r):

0° C ve 760 mmHg basınçta, 1 cm³ havada 2.58x10⁻⁴ Coulomb'luk elektrik yükü değerinde (+) ve (-) iyon oluşturan X veya gama radyasyonu miktarıdır.

Coulomb/kilogram (C/kg) (SI):

0° C ve 760 mmHg basınçta, 1 cm³ havada 1 Coulomb'luk elektrik yükü değerinde (+) ve (-) iyon oluşturan X veya gama radyasyonu miktarıdır.



Soğurulmuş doz (Absorbe edilen radyasyon dozu) (RAD):

Herhangi bir maddenin kilogram başına 10^{-2} Joule'lük enerji soğurması meydana getiren radyasyon miktarıdır.

Gray (Gy) (SI):

Herhangi bir maddenin kilogram başına 1 Joule'lük enerji soğurması meydana getiren radyasyon miktarıdır.



REM (İnsan için eşdeğer radyasyon):

1 röntgenlik X veya gama ışını ile aynı biyolojik etkiyi oluşturan radyasyon miktarıdır.

$$\mathbf{REM = RAD \times RBE^*}$$

*** RBE: Rölatif biyolojik etkinlik**

Sievert (Sv):

Canlı dokunun maruz kaldığı radyasyonun etkisini gösteren "doz eşdeğeri"nin SI sistemindeki birimi olarak tanımlanır.



Radyasyon terimleri ve özel birimler ile SI birimleri arasındaki ilişki

TERİM	BİRİMİ		DÖNÜŞÜM
	ESKİ	YENİ	
AKTİVİTE	Curie (Ci); 3.7×10^{10} parçalanma/1 saniye	Becquerel (Bq); 1 parçalanma/ 1 saniye	1 Ci= 3.7×10^{10} Bq 1 Ci=37 GBq
IŞINLANMA DOZU	Röntgen (R)	Coulomb/kilogram (C/kg)	1 C/kg=3876 R 1 R= 2.58×10^{-4} C/kg
SOĞURULMUŞ DOZ	Rad	Gray (Gy)	1 Gy= 100 rad 1 rad= 0.01 Gy
DOZ EŞDEĞERİ	Rem	Sievert (Sv)	1 Sv= 100 rem 1 rem=0.01 Sv



Gazların radyoaktivite ile iyonizasyonu:

Bir gaz içerisine yüksek hızda α veya β parçacıkları gönderilirse taneciklerle gaz molekülleri çarpışır ve sonunda iyonizasyon oluşur. Oluşan iyonların sayısı da taneciklerin enerji ölçüsünü teşkil eder.

İyonlaşmayı en çok α parçacıkları, sonra β ve en az da γ ışınları oluşturmaktadır.



Taşıyıcı:

Radyofarmasötiklerin içerisindeki etken radyoaktif kütle o kadar azdır ki basit fiziksel ve kimyasal yöntemlerle ölçülmeleri zordur. Bu nedenle radyonüklidler, izotopu olan aynı madde ile karıştırılarak kütesinin artması sağlanır. İlave edilen bu maddeye *taşıyıcı* denir.



Radyoaktifliğin ölçülmesi

Gelen radyasyon etkisinin veya şiddetinin sayısal veya görüntüsel olarak değerlendirilmesine *dedeksiyon* denir.

Radyoaktif ışınların ölçülmeleri için bunların madde ile etkileşmeleri gerekir. Radyoaktif ışınlar madde ile etkileşince kimyasal, fotokimyasal, iyonizasyon, fosforesans ve floresans gibi çeşitli olaylara neden olarak enerjilerini kaybederler. Bu özelliklerinden yararlanarak radyasyonun ölçülmesini ve dedeksiyonunu sağlayan cihazlar geliştirilmiştir.

- **Toplanan iyon çiftlerinin ölçülmesi,**
- **Lüminesansın ölçülmesi,**
- **Fotoğrafik bir emülsiyon üzerindeki etkinin incelenmesi.**

Nükleer tıpta kullanılan dedeksiyon sistemleri iki prensipten yararlanırlar. Bunlar iyonizasyon ve eksitasyon prensibine göre çalışan dedektörlerdir.



Gaz dolu dedektörler

- **İyon odalı dedektörler**
- **Orantılı sayaçlar**
- **Geiger-Müller dedektörleri**

Yarı iletken dedektörler

- **Yüzey engelli dedektörler**
- **Lityum sürüklenmeli dedektörler**

Sintilasyon dedektörleri



- **Bazı maddeler radyasyon ile etkileşmeleri sırasında uyarılır ve görünür bölgede ışık fotonu yayarlar. Bu maddelere “*sintilatör*” denir. Sintilatörlerden yayılan ışığın şiddeti gelen radyasyonun sintilatöre bıraktığı enerji ile orantılıdır. Bu düşük şiddetteki ışığı algılamak ve elektrik akımı haline dönüştürmek için foto çoğaltıcı tüpler kullanılır.**
- **Ayrıca doz kalibratörleri, alan ve personelin aldığı dozların izlenmesi için özel metodlar ve cihazlar bulunmaktadır.**

Tedavide 4 tip radyofarmasötik kullanılmaktadır:



1-Kullanıma hazır radyofarmasötikler: Bu ürünler yeterli yarılanma ömrüne sahiptirler. Hastaya uygulama, radyoaktif bozunma hesaplandıktan sonra yapılır.

2-Yarı hazır ürünlerden elde edilen radyofarmasötikler: Jeneratörlerden elde edilen radyonüklitlerle kitlerin birleştirilmesiyle hazırlanırlar.

3-Kullanım öncesi doğrudan hazırlanan radyofarmasötikler: Bu ürünler hazırlanıp hemen kullanılması gereken parçacık hızlandırıcısı ürünleri veya uzun ömürlü ana radyonüklit içeren jeneratörler ile elde edilen radyoaktif gazlar ya da çözeltilerdir.

4-Hastadan alınan örneklere dayanan radyofarmasötikler (otolog işaretli ürünler): Hastaya ait hücre veya plazma proteinleri radyonüklitle işaretlendikten sonra tekrar aynı hastaya verilir.

İdeal bir radyofarmasötik;



- **Kolay bulunabilmeli,**
- **Kullanılan radyonüklitlerin yarı ömrü kısa olmalı,**
- **Radyoaktif görüntüleme amacıyla gama (γ) ışını yayan radyonüklitlerin kullanımı tercih edilmeli,**
- **Görüntüleme için kullanılan radyonüklitlerin γ enerjisi 100-300 kiloelektron volt (keV) civarında olmalı,**
- **İncelenecek organdaki birikim (lokalizasyon) oranı yüksek olmalı,**
- **Radyasyon dozu mümkün olan en düşük seviyede olmalı,**
- **Radyofarmasötikler hazırlama sırasında ve kullanılırken kimyasal olarak stabil olmalıdır.**



İdeal radyofarmasötiklerde aranan bazı özellikler:

	Tanı için kullanılan	Tedavi için kullanılan
<i>Radyoizotop</i>	γ ışını yaymalı	β ışını yaymalı
<i>Enerjisi</i>	Ortalama 150 keV	Orta/yüksek enerji (>1 meV)
<i>Efektif yarı ömrü</i>	1.5 x test süresi	Saat/gün
<i>Lokalizasyon</i>	Hedef organda yüksek	Hedef organda yüksek
<i>Radyasyon dozu</i>	Düşük doz, yüksek etkinlik	Etkili doz
<i>Elde edilmesi</i>	Kolay ve ucuz	Kolay ve ucuz
<i>Kalite kontrolleri</i>	Esit	Basit



Dozaj şekilleri

Radyofarmasötiğin seçiminde **fiziksel durumu (katı, sıvı, gaz), vücuda veriliş yolu veya incelenen organın özellikleri** önemlidir. Örnek olarak akciğerlerin ventilasyon çalışmaları için *kсенon-133*'ün (**Xe-133**) gaz şekli kullanılırken, perfüzyon çalışmaları için *teknesyum-99m* ile işaretli makroagregat albumin (**Tc-99m MAA**) süspansiyonundan yararlanır.

Radyofarmasötiklerde dozaj şekilleri 4 grup altında incelenebilir:



Gazlar: Kripton-85 (^{85}Kr), Ksenon-133 (^{133}Xe) gibi gazlar özel apareylerle hastaya inhale ettirilir. Kullanıma hazır halde bulunurlar.

Çözeltiler: Radyofarmasötiklerin büyük bir kısmını kapsar. İyot-131 sodyum iyodür çözeltisi (^{131}I), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Teknesyum-dietilen triamin pentaasetik asit ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$) örnek olarak verilebilir.

Kapsüller: ^{131}I -sodyum iyodür tanı veya tedavi amacı ile sert jelatin kapsül içinde verilir. ^{198}Au , ^{192}Ir veya ^{125}I tümörlere implantasyon için hazırlanan özel preparatlardır.

Koloitler ve süspansiyonlar: Örnek olarak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sülfür kolloit ($^{99\text{m}}\text{Tc-SC}$), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA verilebilir.



Radyofarmasötiklerin uygulama yolları:

Radyofarmasötikler vücuda *oral*, *parenteral* ve *inhalasyon yolu* ile verilir.

Oral yoldan kullanılan radyofarmasötik; çözelti (sulu, sulu-alkollü, yağlı), kolloit veya süspansiyon şeklinde olabilir. Aynı zamanda sert jelatin kapsüller içinde de oral olarak alımları söz konusudur.

Parenteral yol içinde en yaygın kullanılanı intravenöz (i.v.) enjeksiyondur. I.V. enjeksiyonla kullanılacak radyofarmasötikler kan ile aynı pH'da (7.4) veya dayanıklı oldukları pH'da hazırlanırlar.



Radyofarmasötiklerde yapılan kontroller

Radyofarmasötiklerin her serisi için farmakopelerde öngörülen testlerin yapılması ve kayıtlarının tutulması zorunludur. İlaçlarda yapılan kalite kontrolleri radyofarmasötikler için de geçerlidir. Farmakopelerde (BP 2010, USP 30, EP 6th) radyofarmasötiklerin özellikleri, analiz yöntemleri, biyolojik dağılımı ile ilgili ayrıntılı bilgiler vermektedir.

Radyofarmasötiklere uygulanan kalite kontrol testleri 2 grupta toplanır:



Fizikokimyasal testler

- **Fiziksel özellikleri**
- **pH**
- **Radyonüklidik saflık**
- **Radyokimyasal saflık**
- **Ortalama partikül büyüklüğü ve dağılımı**
- **Elektroforetik özellik**



Biyolojik testler

- **Sterilite testi**
- **Pirojenite testi**
- **Toksisite testi**
- **Biyodağılım testi**
- **Stabilite testi**