

**T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**HIZLANDIRICI TABANLI RADYOİZOTOP ÜRETİMİ VE
POTANSİYELİNİN SİMÜLASYONLAR YOLUYLA ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şeydanur AKÇAY

**Sağlık Bilimleri Ana Bilim Dalı
Sağlık Fiziği Programı**

OCAK 2020

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



HIZLANDIRICI TABANLI RADYOİZOTOP ÜRETİMİ
VE POTANSİYELİNİN SİMÜLASYONLAR YOLUYLA ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şeydanur AKÇAY
(Y1716.020004)

Sağlık Bilimleri Ana Bilim Dalı

Sağlık Fiziği Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Sinan KUDAY

OCAK 2020



T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ



YÜKSEK LİSANS TEZ ONAY FORMU

Sağlık Fiziği Anabilim Dalı Sağlık Fiziği Tezli Yüksek Lisans Programı Y1716.020004 numaralı öğrencisi Şeydanur AKÇAY'ın “GEANT4 BENZETİMLERİ YOLUYLA HIZLANDIRICI TABANLI RADYOİZOTOP VE RADYOFARMASÖTİK ÜRETİM POTANSİYELLERİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması Enstitümüz Yönetim Kurulunun 14.01.2020 tarihli ve 2020/01 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile Tezli Yüksek Lisans tezi 30.01.2020 tarihinde kabul edilmiştir.

<u>Unvan</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Üniversite</u>	<u>İmza</u>
ASIL ÜYELER			
Danışman	Dr. Öğr. Üyesi	Sinan KUDAY	İstanbul Aydın Üniversitesi
1. Üye	Dr. Öğr. Üyesi	İlknur HOŞ	İstanbul Aydın Üniversitesi
2. Üye	Prof. Dr.	İlkay TÜRK ÇAKIR	Giresun Üniversitesi
YEDEK ÜYELER			
1. Üye	Dr. Öğr. Üyesi	Fusun ÇETİN	İstanbul Aydın Üniversitesi
2. Üye	Doç. Dr.	İsmail Hakkı SARPÜN	Akdeniz Üniversitesi

ONAY

Prof. Dr. Ragıp Kutay KARACA
Enstitü Müdürü



YEMİN METNİ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Medikal Görüntülemeye Hızlandırıcı Tabanlı Radyoizotop Üretim Potansiyellerinin Karşılaştırılması” adlı çalışmanın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Bibliyografya da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim (03/02/2020).

Şeydanur AKÇAY





Değerli büyükannelerim ve büyükbabalarımaya ithaf ediyorum.





ÖNSÖZ

Ülkemizde Nükleer Tıp ve Radyasyon Onkolojisi başta olmak üzere diğer tıp bölümlerine de faydalı olacağını düşündüğüm bu araştırmada, çalışmalarımı yönlendiren araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar beşeri ilişkilerde de engin fikirleriyle yetişmeme ve gelişmeme katkıda bulunan danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Sinan KUDAY` a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında manevi olarak yardımlarını esirgemeyen eşim Mevlüt AKÇAY` a, hayatımın her alanında yanımda olan başta annem ve babam Nurgül ve İsmail BİLİCİ` ye, abim Fatih Ömer BİLİCİ` ye ve kız kardeşlerim Şevval ve Hilal BİLİCİ` ye verdikleri destek için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ocak 2020

Seydanur AKÇAY

HIZLANDIRICI TABANLI RADYOİZOTOP ÜRETİMİ VE POTANSİYELİNİN SİMÜLASYONLAR YOLUYLA ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Tıbbi tanı ve görüntüleme için çok talep gören radyoizotopların en son üretim yetenekleri, dünya çapında artan hasta sayısı kadar yüksek değildir. Hızla artan kanser vakaları, nükleer tıpta tanı ve tedavi amaçlı kullanılan radyofarmasötiklerin önemini arttırmıştır. TAEK 2018 sonu kayıtlarına göre; Ankara’da 4, İstanbul’da 3, Kocaeli’de 3, İzmir’de 2 ve Adana’da 1 olmak üzere toplam 13 adet radyofarmasötik üretimi yapan tesis ve nükleer tıp laboratuvarlarında 591 adet cihaz bulunduğu da kayıtlara geçen veriler arasındadır.

Radyofarmasötiklerin nükleer tıpta kullanılabilmesi için siklotronda üretilen radyoizotopların, maksimum verimlilik ve saflıkta üretilmesinin sağlanması önemli bir etkidir. Radyonüklid tedavi uygulamalarının her geçen gün giderek artması sonucunda, tedavi etkinliğinin artırılması ve bu esnada radyasyon güvenliğinin sağlanabilmesi için kişiye özel dozimetrik uygulamalar büyük önem oluşturmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan lokal (cerrahi, radyoterapi ve lokal kemoterapi) veya sistemik (kemoterapi) tedavi yaklaşımlarından farklı olarak Nükleer Tıp, kanser tedavisinde hedefe yönlendirilmiş sistemik tedavi yaklaşımını kullanmaktadır. Bu tedavilerde amaç, hedef hücrelerde radyasyon etkisine bağlı sitotoksik etki (hücre ölümü) oluşturulurken, hedef hücreleri çevreleyen dokularda hücre hasarını mümkün olan en az seviyede tutmak ve vücudun geri kalan kısımlarını radyasyonun zararlı etkilerinden korumaktır. Nükleer Tıp bölümünde; kalp, böbrek, akciğer, tiroid, karaciğer ve beyin gibi organların çalışma durumunu, anatomisini, fizyolojisini ve patolojisini göstermek için birbirinden farklı görüntüleme ilaçları (radyofarmasötik) ve farklı özelliklerde kameralar (PET/BT, Gama kameralar, SPECT/BT...) kullanılmaktadır.

Tıbbi hızlandırıcılarda GEANT 4’ün hadronik çarpışma simülasyonları ile ^{99m}Tc , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{124}I , ^{111}In , ^{11}C , ^{86}Y nın radyoizotop üretim verimlilikleri araştırıldı. Güncel üretim parametreleri dikkate alındı ve Q değeri, tesir kesiti, üretim enerjisi ve ışınlama verimi gibi parametreler için optimum değerler hesaplandı. Bu çalışma aynı zamanda bölgedeki radyonüklid üretimine ışık tutmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Geant4, ROOT, Radyoizotop, Benzetim.*



COMPARISON of ACCELATOR BASED RADIOISOTOPE PRODUCTION POTENTIALS in MEDICAL IMAGING

ABSTRACT

Most recent production's capabilities of highly demanded radiosotopes in medical diagnosis and imaging is not as high as the increasing number of patients worldwide.

Rapidly growing cancer cases increased importance of radiopharmaceuticals used in nuclear medicine for diagnosis and treatment. According to the records of TAEK 2018; It was among the data that there were 591 devices in facilities and nuclear medicine laboratories producing on total of 13 radiopharmaceuticals, there are four of them in Ankara, three of them in Istanbul, three of them in Kocaeli, two of them in Izmir and one of them in Adana.

In order to use radiopharmaceuticals in nuclear medicine, it is an important factor to ensure that radioisotopes produced in cyclotron are produced with maximum efficiency and purity. As radionuclide treatment applications are increasing day by day, tailored dosimetric applications are of great importance in order to increase the effectiveness of the treatment and to ensure radiation safety. Unlike local (surgery, radiotherapy and local chemotherapy) or systemic (chemotherapy) treatment approaches were used in cancer treatment, Nuclear Medicine uses targeted systemic treatment approach in cancer treatment. The purpose of these treatments is to create a cytotoxic effect (cell death) due to the radiation effect in the target cells, while keeping the cell damage in the tissues surrounding the target cells to the minimum as possible as and protect the rest of the body from the harmful effects of radiation. In the Nuclear Medicine department; Different imaging drugs (radiopharmaceuticals) and cameras with different properties (PET / CT, Gamma cameras, SPECT / BT...) are used to show the working status, anatomy, physiology and pathology of organs such as heart, kidney, lung, thyroid, liver and brain.

We studies show that radioisotope production efficiencies of Tc-99m, I-123, I-124, Ga-67, Y-86, Cu-64, F-18, In-111, C-11 at medical accelerators through hadronic collision simulations by Geant4. It is considered to recent production parameters and calculated the optimal values for parameters such as Q-value, cross section, production energy and irradiation yields. This study is also aimed to shed light on the radionuclide production in the region.

Keywords: *Geant4, ROOT, Radioisotope, Simulation.*



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
İÇİNDEKİLER	xv
KISALTMALAR	xix
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xxi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xxiii
I. GİRİŞ.....	1
II. ÇEKİRDEK VE RADYASYON FİZİĞİ.....	3
A. Nükleer Enerji Seviyeleri.....	3
B. Nükleer Bağlanma Enerjisi	3
C. Kararlı Nüklidlerin Karakteristiği	4
D. Nükleer Aileler	4
E. Nükleer Reaksiyonlar	4
1. Coulomb Engeli	5
2. Q Değeri	5
3. Nükleer Reaksiyon Tesir Kesiti	6
F. Radyoizotop Veriminin Hesaplanması	7
G. Radyoaktivite	9
H. Radyasyon	9
I. Türkiye de Radyasyon Verileri.....	10
İ. Radyoaktif Bozunma	11
J. Radyoaktif Bozunma Çeşitleri	11
1. Alfa Bozunumu	11
2. İzobarik Bozunma	12
a. Beta(-) bozunumu.....	12
b. Bremsstrahlung radyasyonu	12
c. Beta(+) bozunması	13
d. İzomerik Geçiş	13
i. Gama yayını.....	13
ii. İç dönüşüm.....	13
K. Radyoaktif Bozunum Prensipleri	14
1. Bozunma Sabiti (λ)	14
2. Fiziksel Yarılanma Ömrü (Tf)	14
3. Ortalama Ömür.....	14
III. RADYOAKTİVİTENİN TIPTA KULLANIMI.....	15
A. Radyofarmasötikler	15
1. Tek Foton Yayıcı Radyonüklidler.....	20
2. Pozitron Yayıcı Radyonüklidler.....	20
B. Soğuk Kitler	20
C. Radyoizotopların Üretimi.....	24
1. Siklotron.....	24

2. Nükleer Reaktörler	26
3. Radyonüklid Jeneratörleri	27
D. Doz Kalibratörlerinde Performans Testleri	27
E. İşaretleme Yöntemleri ve Biyoaktif Bileşenin Seçimi	28
F. Radyofarmasötiklerde Kalite Kontrol	35
1. Fizikokimyasal Testler	35
a. Fiziksel özellikleri	35
b. Radyoizotopik saflık	35
c. Kimyasal ve radyokimyasal saflık.....	36
d. pH ve iyon şiddeti	36
2. Biyolojik Testler.....	36
G. Lokalizasyon Mekanizmaları	37
IV. NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	39
A. Dedeksiyon Sistemleri.....	40
1. Gaz Dolu Detektörler (İyonizasyon Detektörleri).....	40
2. Yarı İletken Detektörler	42
3. Sintilasyon Detektörleri.....	43
B. Gama Kameralar	44
C. SPECT	46
D. PET	49
E. Manyetik Rezonans Görüntüleme	49
F. PET/MRG Yöntemi	50
G. Bilgisayarlı Tomografi(BT)	51
H. PET/BT.....	53
V. ÇARPIŞTIRICILARIN HIZLANDIRICI FİZİĞİ	55
A. Işınlılık.....	55
B. Orta Enerjilerde Durdurma Gücü	56
C. Maddedeki Foton ve Elektron Etkileşimleri.....	56
1. e-+ ile Çarpışma Enerji Kayıpları	56
2. Radyasyon Uzunluğu	57
3. Kritik Enerji.....	57
4. Fotonlarla Enerji Kaybı.....	58
D. Saturasyon (doyum) Seviyesi	58
E. Bölgemizde ki Medikal Amaçlı Hızlandırıcılar.....	58
F. Tıptaki İlk Hızlandırıcılar	59
1. Tanı Amaçlı Medikal Hızlandırıcı Merkezleri.....	59
a. TARLA.....	59
b. SESAME	60
c. TAEK Proton Hızlandırıcısı	60
d. TAEK Radyasyon ve Hızlandırıcı Teknolojileri Dairesi Başkanlığı	62
G. Bölgemizdeki Tedarikçi Özel Kurumlar	62
VI. GEREÇLER	65
A. GATE/GEANT 4.....	65
B. GEANT 4 Terminolojisi	66
C. Skorlama ve Fizik Listesi	68
1. G4VUserPhysicsList Sınıfı	69
2. G4VModularPhysicsList Sınıfı	69
D. Fizik Listesi-Paketler.....	69
1. Paket İsim Kısaltmaları	70
E. Skorlama	71

F. GEANT 4 Modülleri	71
G. GEANT 4 Geometrisi.....	72
1. Mantıksal Hacimler (Logical Volumes).....	73
2. Fiziksel Hacimler (Physical Volumes)	73
H. ROOT	73
VII. YÖNTEM.....	75
A. Monte Carlo Benzetimi	75
B. Makrolar	76
VIII. ANALİZ ve BULGULAR	77
IX. SONUÇ	84
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ.....	94





KISALTMALAR

ATP	: Adenozin Trifosfat
ATSM	: Diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone)
BRIDA	: Trimetil Bromo-IDA
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CdTe	: Kadmiyum Tellur
CdZnTe	: Kadmiyum Çinko Tellur
CPAA	: Yüklü Parçacık Aktivasyon Analizi
CZT	: Kadmiyum Çinko Tellür
ÇNAEM	: Çekmece Nükleer Araştırma Merkezi
DMSA	: Dimercaptosuccinic Asit
DTPA	: Dietilen Triamin Pentasetat
EC	: Ethylene Dicysteine
EC	: Elektron Capture
ECD	: Ethyl Cysteinate Dimer
FAZA	: Fluoroazomycin arabinoside
FDA	: Food and Drug Administration
FDG	: Florodeoksiglukoz
FDOPA	: Fluorodopa
FHBG	: 9-(4-F-18-fluoro-3-[hydroxymethyl]butyl)guanine
FMISO	: Fluoromisonidazole
Ge	: Germanyum
HDMP	: Hydroxymethylene diphosphonate
HgI	: Civa İyodür
HMPAO	: Hegzametilpropilenaminoksim
ICG	: Indocyanine Gren
IGISOL	: İyon İzlemeli İzotop Ayırıcı
IMP	: N-isopropyl p-İodoamphetamine
IR	: Kızıl Ötesi
IT	: İzomerik Geçiş
IV	: İnvasküler Sistem
LSO	: Lutesyum Silikat Oksit
LYSO	: Lutesyum Yitrium Silikat Oksit
MAA	: Human Serum Albumin Macroaggregates
MAG3	: Mercaptoacetyltriglycine
MDP	: Metilen Difosfonik Asit
MIBG	: Meta-iyodobenzilguanidin
MIBI	: Methoxyisobutylisocyanide
MR	: Manyetik Rezonans
NAA	: Nötron Aktivasyon Analizi
NRA	: Nükleer Reaksiyon Analizi
OIH	: Orthiodohippurate
PET	: Positron Emission System
PGNAA	: Ani Gama Nötron Aktivasyonu

PHT	: Proton Hızlandırıcı Tesisi
PIB	: Pittsburgh compound-B
PIXE	: Parçacıklarla Oluşturulan X-ışını Yayınlanması
PMT	: Foton Çoğaltıcı Tüp
RES	: Retüküoendotelyal Sistem
SANAEM	: Sarayköy Nükleer Araştırma Merkezi
SEL	: Serbest Elektron Lazeri
SPECT	: Single Photon Emission System
TAEK	: Türkiye Atom ve Enerji Kurumu
TOC	: Tyr3-Octreotide
TOF	: Time of Flight
U	: Uranyum
UBI	: HYNİC-ubiquidine 29-41
YEP	: Yüksek Enerji Fiziği



ÇİZELGELER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1: Tc-99m ile işaretlenen soğuk kitlerin tıpta kullanım alanları	21
Çizelge 3.2: SPECT görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler ve özellikleri	22
Çizelge 3.3: PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler ve özellikleri	23
Çizelge 3.4: Radyofarmasötikler de kalite kontrol testleri.....	35
Çizelge 3.5: Görev gereği ışınlamalar için radyoizotopların vücuda yılda alınma sınırları (ALI).....	38
Çizelge 5.1: Hızlandırıcılar ve kullanım alanları	59
Çizelge 8.1: İlgili radyoizotopların literatüre göre radyoizotopik ve radyokimyasal saflıkları	77
Çizelge 8.2: Protonlarla ışınlanan radyoizotoplar için sonuç parametreleri	78
Çizelge 8.3: Optimum enerjili protonlarla ışınlanan radyoizotoplar için sonuç parametreleri.....	79
Çizelge 8.4: Optimum enerjili protonlarla ve 30 MeV enerjili protonlarla ışınlanan radyoizotoplar için üretim oranları ve optimum akımlar	79



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Te-124 ün protonla bombardımanı ile oluşan I-124 ve I-123 ün elde edilmesi esnasında tesir kesiti değişimi.....	7
Şekil 2.2: N-14(d,n)O-15 reaksiyonu için uyarma fonksiyonu	8
Şekil 3.1: SPECT de tanı amaçlı kullanılan bir radyofarmasötik.....	16
Şekil 3.2: Radyofarmasötiklerin fizikokimyasal özelliklerini etkileyen yapısal özellikleri ve radyoişaretli moleküllerin in vivo davranışını optimize etme	18
Şekil 3.3: Soğuk kitlerin bölgesel etki alanları.....	21
Şekil 3.4: Siklotronun şekilsel gösterimi	24
Şekil 3.5: Gaz hedef sistemi	25
Şekil 3.6: Katı hedef sistemi.....	25
Şekil 3.7: Sıvı hedef sistemi	25
Şekil 3.8: Cyclone-30 proton hızlandırıcısı.....	26
Şekil 3.9: Radyo işaretleme yapılırken dikkate alınması gereken faktörler	29
Şekil 3.10: İlacı istenilen bölgeye taşımada kullanılan bazı sistemler.....	30
Şekil 3.11: Dendrimerlerin yapısı.....	32
Şekil 3.12: Misel yapısı	33
Şekil 3.13: Lipozomun yapısı.....	33
Şekil 3.14: Radyofarmasötiklerin istenilen hücrelerde tutulum göstermesini sağlayan mekanizmalar.....	37
Şekil 4.1: Uygulanan voltaja göre toplanan iyon çiftleri sayısı.....	42
Şekil 4.2: Sintilasyon detektörü.....	44
Şekil 4.3: Detektörler ve özellikleri.....	44
Şekil 4.4: Gama kamera sistem bileşenleri.....	45
Şekil 4.5: Foton çoğaltıcı tübün yapısı	46
Şekil 4.6: SPECT-BT cihazı.....	48
Şekil 5.1: TAEK-PHT de üretim verileri.....	61
Şekil 5.2: 2015’de Türkiye’nin hızlandırıcılarda üretilen radyoizotop ithalatı (mCi/yıl).....	61
Şekil 5.3: Türkiye’nin radyoizotop ithalatı (mCi/yıl).....	62
Şekil 6.1: Kullanıcı arayüzü (uı)-temel komutlar	68
Şekil 6.2: Geometrilere ve hacimler	72
Şekil 7.1: Kullanılan root makrosu.....	76
Şekil 8.1: Üretilen çekirdeklerin kinetik enerji dağılımları.....	80
Şekil 8.2: N-14(p,alfa)C-11 [mavi] ve O-18(p,n)F-18 [yeşil] için saçılan parçacıklarının enerji dağılımı.....	80
Şekil 8.3: Saçılan gama parçacıklarının enerji histogramı	80
Şekil 8.4: Dikkate alınan her bir radyoizotop üretimi için saçılan nötron parçacıklarının enerji dağılımı.....	81
Şekil 8.5: Kazancın (yields) ışınlama zamanına göre her bir radyoizotop için değerlendirilmesi	81



I. GİRİŞ

Radyofarmasötikler, tanı ve tedavi amaçlı nükleer tıp bölümlerinde kullanılan aktif moleküllerdir. Radyoizotop ve farmasötik kısım olarak iki bileşenden meydana gelirler (Smith & Webb, 2010: 89-139). Radyofarmasötiklerin farmasötik bölümleri sayesinde; belirli organ veya dokularda tutulum (fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerine göre) gösterirler. Farmasötik kısım istenilen organda tutulum gösterdikten sonra, taşınan radyonüklidin yaydığı ışınlarla organ işlevleri görüntülenebilir ve hastalıkların tanı veya tedavisi yapılabilir. Anatomik bilgiler radyonüklidin organizmada ki dağılımının görüntülenmesiyle, fizyolojik bilgiler ise bu dağılımın zamana göre değişikliklerinin saptanmasıyla elde edilir. Tanı amaçlı faydalanan radyoizotoplar gama yayını yaparken, beta yayını yapan radyoizotoplar da tedavi amacıyla kullanılır. Nükleer tıpta radyonüklidler tamamen doğal olmayan yollarla (siklotron, reaktör, jeneratör) üretilir. (med.stanford.edu, 2019) Bir SPECT sistemi gantry üzerine sabitlenmiş ve radyoizleyinin 3 boyutlu aktivite dağılımının 2 boyutlu izdüşümü kaydını alan hedef (vücut) etrafında dönen gama kamera içerir. Gama kamerayla değişik açılardan taranan 2 boyutlu görüntüler bilgisayarla (bir dizi algoritmalarla) 3 boyutlu kesitsel görüntü haline çevrilir. Tıbbi görüntüleme tekniği olan SPECT, SPECT-CT olarak adlandırılmış ve her iki teknolojinin karma kullanımını oluşturan CT sistem ile birlikte düşünülebilir. Tarama geometrilerini göz önünde bulundurarak, 5 nesil CT sistemleri, ilk olarak 1960' larda tanıtıldığı zamana kadar çoklu amaçlarla sınıflandırılabilir (Demir, 2014). 5. nesil CT sistemleri, yapay yollarla deteksiyon yapmaya elverişlidir ve jeneratör, reaktör ve siklotronlarla üretilen 2700 ün üstünde radyonüklid bulunur. Nükleer tıpta hastalıklar, hastaya mümkün olan en düşük dozda radyofarmasötik uygulanarak teşhis edilir (med.stanford.edu, 2019). Radyofarmasötiklerin hazırlanması sırasında az miktarda farmasötik kullanıldığı için, diğer ilaçlar gibi farmakolojik etki yapmaz ve bu sebeple doz yanıt ilişkisi de gözlenmez.

Bu çalışmada medikal amaçlı radyofarmasötiklerde sıklıkla kullanılan, ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{124}I , ^{11}C , ^{64}Cu , ^{111}In , ^{86}Y , ^{18}F , ^{67}Ga izotoplarının hızlandırıcı tabanlı üretimleri ve potansiyelleri ele alınacaktır. Bu üretimler benzetim ortamında araştırılarak ilgili reaksiyonlardaki çoklukları ve üretim parametreleri sunulacaktır. Nükleer tıptaki gelişmeler radyoizotop üretimindeki ihtiyacı arttırmıştır. Bu çalışmanın Türkiye’deki radyonüklid üretimine ışık tutması hedeflenmiştir. Gerçekçi benzetimlerin yapılmasıyla radyoizotopların üretiminde saflık, verimlilik ve güvenlik gibi ölçütler yüksek kesinlikte belirlenebilir.



II. ÇEKİRDEK VE RADYASYON FİZİĞİ

A. Nükleer Enerji Seviyeleri

Yörüngelerde dolanan elektronların dizilimine benzer dizilimin, çekirdeğin içindeki proton ve nötronlarda olduğuna dair geniş çevrelerde kabul görmüş bir model bulunur. Çekirdeğe dışarıdan bir müdahale olmadığı sürece nükleonlar, temel enerji seviyesinde bulunurlar. Fakat temel enerji düzeyindeyken de kendi aralarında sürekli hareket halindedirler. Dışarıdan enerji aldıklarında temel enerji düzeyinin üzerine çıkarak, uyarılma denilen olay gerçekleşir. Burada çok kısa süre kalıp sonra temel seviyeye geri dönerler (Demir, 2014).

Kararlı (metastable) hal, temel hal ile uyarılmış hal arasında ki geçiş halidir. Kararlı hal ile uyarılmış hal arasında ki süre 10^{-12} saniye mertebesindedir. Ama bazı kararlı hallerin ortalama ömrü birkaç saate çıkacak kadar fazla olabilir. Enerjileri hariç tüm özellikleri aynıdır.

^{99m}Tc tek enerjili (tek dalga boylu) yani, uyarılmadan sonra çekirdek içinde çıkabildiği enerji seviyesinden temel seviyeye bir geçişte döner. ^{131}I gibi radyonüklidler ise çok enerjilidir, yani temel seviyeye dönerken ara enerji seviyelerine uğrar ve her enerji düzeyinde farklı enerjide gama fotonları yayarlar (Demir, 2014).

B. Nükleer Bağlanma Enerjisi

Bir atomun kütlesi, onu oluşturan parçacıkların (proton, elektron, nötron) kütlelerin toplamlarından daha azdır ve kütle eksikliğinin (Δm) enerjideki denkliği atomun bağlanma enerjisidir (E_B). Matematiksel ifadesi:

$$E_B = \Delta mc^2 \quad (\text{Denklem 2.1})$$

Dışarıya gama ışını yayan çekirdeğin kütlesinde azalım olur ve kütle enerjiye dönüşmüş halidir.

C. Kararlı Nüklidlerin Karakteristiği

Nötronun protona oranı 1'e yaklaştıkça çekirdek kararlı hale yaklaşır. Kararlılık çizgisinin üzerindeki çekirdeklerin proton ve nötron sayıları birbirine eşittir. Ca^{40} (p=20, n=20) ın yukarısında proton sayısı ve nötron sayısı birbirine eşit çekirdek olmadığından, Coulomb itme kuvvetleri çekirdekteki çekme kuvvetlerinden daha büyük olur ve çekirdeğin kararlılığı azalmış olur. Nötron ilavesi yapılarak protonlar arasındaki itme kuvvetleri azaltılır. Bu sebeple ağır nüklidlere gidildikçe nötron sayısı proton sayısını geçer.

Elementlerde n/p oranı 1-1,5 arasında iken kararlılık, n/p oranı 1.5-2,5 arasında elementler de doğal radyoaktiflik, 2,5'dan fazla elementlerde yapay radyoaktiflik görülür. Bağlanma enerjisi de kararlılık da etki gösterir. E_b/A (nükleon başına bağlanma enerjisi oranı), büyüdükçe kararlılık artar (Demir, 2014).

D. Nükleer Aileler

İzotop (proton sayıları aynı, nötron sayıları farklı), izobar (kütle numarası aynı olan nüklidler), izoton (nötron numarası aynı olan nüklidler), izomer (enerjileri dışında her şeyi aynı olan nüklidler) olarak bilinir. Tc-99m ve Tc-99 birbirinin izomeridir (Demir, 2014).

E. Nükleer Reaksiyonlar

Enerji yüklü bir parçacık herhangi bir malzemedan geçerken, yolu boyunca bir çekirdekle etkileşime girme ihtimalindedir. Parçacık etkileşime girmeden çekirdeğin dışında saçılmış olabilir veya çarpıştıklarında yeterli yüksek enerjilerdeyse uyarılmış duruma geçebilirler.

Gelen parçacık ilk olarak; Coulomb engeliyle başa çıkabilmek için yeterli enerjide olmalıdır. İkinci engel ise reaksiyonun endotermik veya ekzotermik olup olmadığını bağlıdır ve buda 'Q' değeridir. Q değeri; bileşik çekirdek ve gelen parçacıklar arasındaki kütle farkı olarak bilinir. Parçacıklar kinetik enerjisinin bir kısmını ve kütle farkı enerjisinden dolayı bir reaksiyon oluşursa bileşik çekirdek büyük olasılıkla uyarılmış olur (IAEA, 2009).

1. Coulomb Engeli

Yüklü parçacıkla çekirdek çarpıştırıldığında eşik ve uyarma enerjilerini yenmek için çarpışma enerjisi kullanılır. Çarpışmanın kütle merkezi enerjisi, Coulomb bariyerinden daha az enerjiye sahipse reaksiyon gerçekleşemez. Siklotron kullanılarak üretilen radyoizotoplar da çarpışma enerjisinin aşağıdaki denklemden büyük olması gereklidir. Fakat tünelleme olayı ile de daha düşük enerjilerde üretim reaksiyonları olmaktadır.

$$B = \frac{Z \cdot z \cdot e^2}{R} \quad (\text{Denklem 2.2})$$

B; reaksiyonun önündeki engel,

Z ve z; iki türün atom numaraları,

e; elektrik yükü

R; cm cinsinde mesafe

2. Q Değeri

Herhangi bir nükleer reaksiyonda, tepkimeye giren maddelerin (reaktan) kalan kütlelerini içeren toplam enerji, ürünlerin kalan kütlelerini içeren toplam enerjiye eşit olmalıdır. Kinetik enerjide ki herhangi bir artış kalan kütledeki eşit bir azalmaya eşlik etmelidir. Bir nükleer reaksiyonun Q değerinin pozitif ya da negatif olabileceği bilinmelidir. $Q > 0$ ise reaksiyon ekzotermik, $Q < 0$ ise reaksiyon endotermiktir ve ilk kinetik enerji, nükleer kütle veya bağlanma enerjisine dönüşür.

Tepkimeye giren maddelerin kalan kütleleri, ürünlerin kalan kütlelerini aşıyorsa Q pozitifdir. Azalış ile kalan kütle kinetik enerjide ki bir kazanç haline dönüştürülmüş olabilir (IAEA, 2009).

A(a, b)B gibi bir çekirdek tepkimesinde, tepkime enerjisi şu şekilde verilir;

$$Q = 931.4 \Delta M \quad (\text{Denklem 2.3})$$

$$\Delta M = (m_A + m_a) - (m_B + m_b) \quad (\text{Denklem 2.4})$$

Burada; m_A ; hedefin kütlesi, m_a ; gelen parçacığın kütlesi, m_B ; oluşan ürün kütlesi, m_b ; çekirdekten salınan parçacık kütlesi

Endotermik tepkime de ($Q < 0$) çekirdek tepkimesinin oluşması için gelen parçacığın enerjisinin aşağıdaki denklemdeki enerjiye (E_{th}) eşit veya büyük olması gerekir.

$$E_{th} = | -Q | \left(1 + \frac{m_a}{m_A} \right) \quad (\text{Denklem 2.5})$$

E_{th} : eşik enerjisi

$Q > 0$ durumundaki ekzotermik tepkime de $E_{th} = 0$ dır. Yine de her iki durumda da gelen parçacığın enerjisi Coulomb engelinden (E_c) büyük olmalıdır. $Q > 0$ olduğunda kütle veya bağlanma enerjisi son ürün parçacıkların kinetik enerjisi olarak salıverilir. Coulomb enerjisi;

$$E_c = 1.44 \frac{zZ}{R_a + R_x} \text{ (MeV)} \quad (\text{Denklem 2.6})$$

Burada; z : gelen iyonun atom numarası, Z : hedef çekirdeğin atom numarası, R_a : iyon yarıçapı, R_x : çekirdek yarıçapı

Gelen parçacığın enerjisi Coulomb bariyerinden küçük olduğunda dahi tünelleme olayı yoluyla Coulomb bariyerinin aşılma ihtimali vardır fakat bu durum düşük tesir kesitinden dolayı ihmal edilmiştir (Vural vd., 2004).

3. Nükleer Reaksiyon Tesir Kesiti

Tesir kesiti; gelen parçacığın (örn: proton) hedef çekirdekle etkileşime girme olasılığının bir ölçüsüdür. Tesir kesiti hızlandırıcı ile üretilen radyoizotop miktarını ve hedefteki diğer radyoizotopların bulaşma düzeylerini belirler. Yani tepkime olasılığı her iki kürenin yüzey alanları ile orantılı olarak değişir. Düşük atom numaralı elementlerde nükleer reaksiyonun oluşması için sikloron kullanılmalı, yani parçacığımız hızlandırılarak hedef çekirdekle etkileşmek üzere hedef çekirdeğe yollanmalıdır. Bunun sonucunda siklotronda yapılacak radyonüklidin miktarı belirlenir. Parçacığın enerjisi arttıkça, başka çekirdekler oluşturma ihtimali de artmış olur. Toplam reaksiyon(tesir) kesiti;

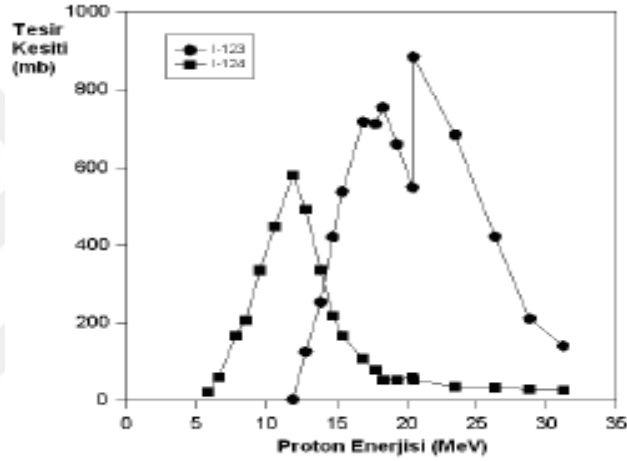
$$\sigma_R \approx \pi r_0^2 (A_p^{1/3} + A_T^{1/3})^2 \quad (\text{Denklem 2.7})$$

Burada ki; $r_0 = 1.6 \text{ fm}$

Tesir kesitinin birimi barn'dır ($1 \text{ b} = 10^{-24} \text{ cm}^2$).

Bir nükleer reaksiyonun enerjisi, Colomb engelini aşması gereken minimum enerjinin altındaysa ve reaksiyonun enerjisi Q değerini aşmak için gerekli enerjinin altındaysa tünelleme etkisi dışında, nükleer tepkime gerçekleşmez. Tepkimenin gerçekleşmesi için kullanılacak enerji hedef malzemenin atom numarasına bağlıdır. Yüksek atom numaralı hedefler de yüksek enerjili parçacıkların kullanılması gerekir (IAEA, 2009).

Radyoizotopik safsızlıkları engellemenin imkanı yoktur fakat üretim esnasında bu safsızlıkları minimuma çekebiliriz. Örnek vermek istersek ^{123}I üretirken karşılaştığımız ^{124}I safsızlığını minimuma çekmek için; ^{124}I ün en az üretildiği enerji değerinde yani 20 MeV'den fazla enerji kullanılabilir.



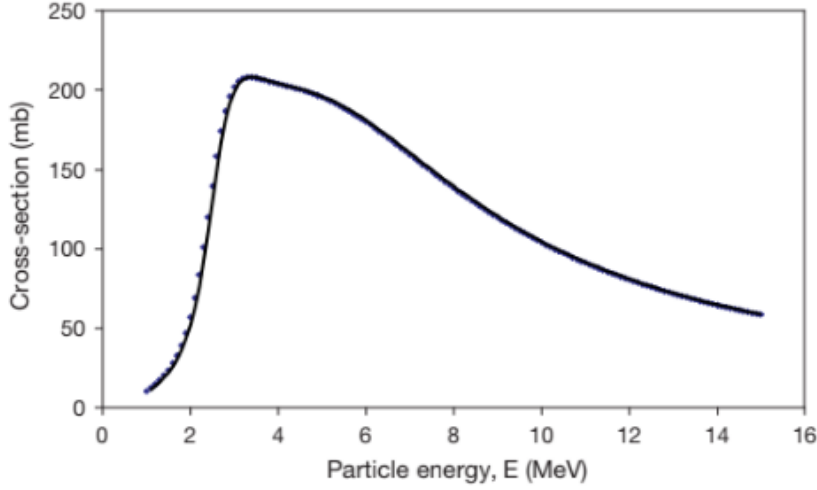
++

Şekil 2.1: Te-124 ün protonla bombardımanı ile oluşan I-124 ve I-123 ün elde edilmesi esnasında tesir kesiti değişimi

Kaynak: (IAEA, 2009)

F. Radyoizotop Veriminin Hesaplanması

Radyonüklid üretim oranı; reaksiyon tesir kesitinin büyüklüğüne, gelen parçacık enerjisine, hedefin cm^2 başına çekirdek cinsinden kalınlığına, gelen parçacıkların akısına bağlıdır.



Şekil 2.2: N-14(d,n)O-15 reaksiyonu için uyarma fonksiyonu

Kaynak: IAEA, 2019

Bu reaksiyonu ele aldığımızda parçacığın (d) enerjisi 18 MeV'e kadar arttırılmış ve tesir kesitleri oluşmuştur. Görüldüğü gibi etkileşme olasılığının en yüksek olduğu enerji aralığı 2-4 MeV olmuştur. Yani reaksiyonlarda önemli olan her element için yüksek enerjiler kullanmak değildir. Tesir kesitinin sabit olduğu varsayıldığında üretim oranı;

$$R = n_T I \sigma \quad (\text{Denklem 2.8})$$

Tesir kesiti her zaman enerjinin bir fonksiyonudur. Bunu denklemimizde kullanırsak şu hale geliyor;

$$R = n_T I \int_{E_s}^{E_0} \frac{\sigma(E)}{dE/dx} dE \quad (\text{Denklem 2.9})$$

R; saniye başına oluşturulan çekirdek sayısı, n_T ; çekirdek/cm² cinsinden hedef kalınlığı, I; saniye başına gelen parçacık akısı (ışın akımına bağlıdır), σ ; reaksiyon tesir kesiti (etkileşme olasılığı), E; gelen parçacıklarının enerjisi, x; parçacığın kat ettiği mesafe, $\int_{E_s}^{E_0}$; gelen parçacığın yolu boyunca ilk enerjisinden son enerjisine integralidir.

Parçacık hedef malzemeden geçerken, parçacıkların hedef elektronları ile etkileşmesinden ötürü enerji kaybeder. Bunu durdurma gücü olarak da biliriz. Bu denklemdeki $\frac{dE}{dx}$ dir.

$$n_T = \frac{\rho x}{A_r} \xi \quad (\text{Denklem 2.10})$$

Burada, n_T ; hedefin kalınlığı (çekirdek/cm²), A_r ; hedef malzemenin atom ağırlığı (gram), ρ ; yoğunluk (g/cm³), ξ ; avogadro sayısı, x : parçacığın malzemeden geçtiği mesafe, R : saniye başına oluşan çekirdeklerin sayısı (IAEA, 2009).

G. Radyoaktivite

Doğal radyoaktif elementlerin radyoaktif ışın yayma olayına doğal radyoaktivite (Uranyum izotopunun parçalanması) denir. Doğada kararlı olarak bulunan izotoplar da yapay yolla kararsız hale getirilebilirler. Yapay radyoaktivite, kararlı bazı elementler radyasyon etkisinde bırakıldığında uyarılan çekirdeğin parçalanmasıdır (taek.gov.tr, 2019).

H. Radyasyon

Radyasyon nükleer tıpta hastalıkların tanı ve tedavisinde sıkça kullanılır. Güneş ışınları, elektriksel kaynaklar, kısacası ısı yayan her şey aynı zamanda radyasyon dalgaları da yayar. Nükleer tıptaki karşılığı enerji geçişidir.

Parçacıkların, yüksek hızla kazandıkları kinetik enerji parçacık tipi radyasyondur ve alfa, beta (+), beta (-) radyasyonları, parçacık tipi radyasyondur. Elektromanyetik radyasyon ise dalga şeklindedir ve

$$\lambda \nu = c \quad (\text{Denklem 2.11})$$

Bağıntısına uyarak ışık hızında hareket ederler. Burada; λ dalga boyu, ν frekansı (titreşim/sn). Dalga tipi radyasyonların, frekansları oldukça fazla dalga boyları ise oldukça düşük olduğundan boşlukta ışık hızıyla hareket ederler. Dalga boyları, frekansları, enerjileri; elektromanyetik dalgaları birbirinden ayırır ve enerjileri arttıkça foton (enerji paketi) adını alır. Fotonlar, uzayda ışık hızında hareket ederler. Elektromanyetik radyasyonların enerjisi artıp azalabilir fakat hızı değişmez.

Elektromanyetik dalgalar uzayda enine dalga şeklinde ve sinüs eğrisi şeklinde hareket ederler.

Radyasyon hasar etkisine bağlı olarak iyonize (ultraviyole radyasyonun üstünde enerjide), iyonize olmayan (ultraviyole radyasyonun altında) radyasyon olmak üzere iki çeşittir. İyonize radyasyon etkileştiği atomdan elektron koparan radyasyon çeşididir, ağır yüklü parçacıkların yaptığı etkileşim olduğundan bıraktığı hasar etkisi, iyonize olmayan radyasyona göre daha fazladır. Fakat menzilleri daha kısa olduğundan doku içinde ki giricilikleri de daha azdır.

İyonize olmayan radyasyonun menzilleri uzundur, dolayısıyla doku içindeki giricilikleri de daha fazladır. Elektromanyetik spektrumda ise x-ışınları ve gama ışınları, dalga boyları en kısa ve enerjileri en fazla olan radyasyon tipidir (Demir, 2014).

I. Türkiye de Radyasyon Verileri

TAEK 2018 sonu kayıtlarına göre Türkiye’ de; 16862 tane tıbbi radyoloji cihazı, 13688 tane dış hekimliğinde kullanılan radyoloji cihazı ve radyoterapide kullanılan 370 tane cihaza sahiptir. Ayrıca, açık kaynakların kullanıldığı nükleer tıp laboratuvarlarında 591 adet cihaz ve radyofarmasötik üretimi yapan 13 üretim tesisi(Ankara’da 4, İstanbul’da 3, Kocaeli’ de 3, İzmir’de 2 ve Adana’da 1) bulunduğu da kayıtlara geçen veriler arasındadır.

Hastaya verilen radyofarmasötikler genelde sıvı haldedir ve tanı için enjeksiyon ile, tedavi için ağızdan verilmesi daha uygun olur.

^{99m}Tc , ^{18}F , ^{131}I , ^{125}I , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In tanısal alanda en çok kullanılanlardandır.

^{131}I , nükleer tıp kliniklerinin bazılarında tiroit tümör ve hastalıklarını tedavi etmek amacıyla yapılır. Hastaların vücudundaki aktivite izin verilen miktarın altına inene kadar radyoaktif madde ile tedavi edilen hastalar belirli bir süre özel odalarda tutulmalıdır. Türkiye’ de bulunan 44 laboratuvar da ^{125}I ile radyoimmünoassay çalışması yapılıyor. ^{77}Lu , ^{90}Y mikro küre, ^{223}Ra vb ile de tedaviler sıkça yapılır (taek.gov.tr, 2019).

İ. Radyoaktif Bozunma

Doğada mevcut elementlerden bir kısmı kararsızdır ve radyoaktif ışınlar (alfa, beta ve gama ışınları) yayarlar. Bunlara doğal radyoaktif elementler, bunların radyoaktif ışın yayma olayına da doğal radyoaktif bozunma denir. Doğada kararlı olarak yer alan izotoplar da yapay yolla kararsız hale getirilebilirler. Kararlı bazı elementler radyoaktif ışınlarla maruz bırakılarak bozunmaya hazır hale getirilir ve bozunma gerçekleşir. Bu olay yapay radyoaktif bozunma olarak adlandırılır (taek.gov.tr, 2019).

Her radyoaktif bozunma yeni bir çekirdeği oluşturur ve bu bozunma çekirdek kararlı hale gelinceye kadar devam eder. Bozunan çekirdek sayısı zamanla exponansiyel olarak azalma gösterir. Hangi çekirdeğin ne zaman bozunmaya uğrayacağı belli olmadığından, bozunma tesadüfi olarak gelişir. Ne kadar sürede ne kadar çekirdeğin bozunmasının hesaplanması ihtimaller dahilindedir. Sıcaklık, basınç gibi etkenler radyoaktif bozunmanın seyrini değiştirmez. Radyoaktif bozunma eğrisi altında kalan alana uygun matematiksel gösterim;

$$N_t = N_0 e^{-\lambda t} \quad (\text{Denklem 2.12})$$

Radyoaktif bozunma sırasında çevreye transisyon enerjisi denen enerji salınımı olur ve bu enerjinin çoğu kütleden dönüşen enerjidir (salınan enerji çoğunlukla parçacıksal tipte olursa kız ürünün atom ağırlığı azalır ve kütesinin bir kısmı enerjiye dönüşmüş olur).

J. Radyoaktif Bozunma Çeşitleri

Alfa, beta (+) ve beta (-) bozunumu olmak üzere radyoaktif çekirdekler 3 şekilde bozunur.

1. Alfa Bozunumu

Helyum atomunun dış yörünge elektronlarının bulunması ve nötr durumda olması haricinde, 2 proton ve 2 nötrona sahip alfa parçacığı, helyum çekirdeğinin aynısıdır. Güçlü pozitif elektriksel çekim kuvvetiyle yolu üzerinde ki atomun 2 elektronunu alarak atomu iyonize eder. Enerjileri 4-8 MeV arasındadır. Ağır parçacıklar olduğundan, etkileştikleri ortamda güçlü iyonizasyon yaratırlar. Menzilleri kısadır. Enerjileri ile havada 4 cm kadar, dokuda ise 0.003 mm kadar ilerleme gösterebilirler. Kısacası alfa partikülü insan derisini geçecek kadar erime

sahip değildir. Enerjisinin tamamını bulunduğu yere bırakır ve orada güçlü iyonizasyon yaratarak atomlarında çokça elektron sökebilir. Nükleer tıpta tehlike arz etmez, çünkü alfa partikülü kullanılmaz (Demir, 2014).

2. İzobarik Bozunma

a. Beta (-) bozunumu

Nötron fazlası olan kararsız çekirdeklerde meydana gelen bir olaydır. Orbital elektronunu iterek bir iyon çifti meydana getirmiş olur. Elektron şuan ki halinden biraz daha ağır olsaydı beta bozunması gerçekleşmezdi. Bu durumda elementler oluşamazdı, biz var olamazdık. Aynı durum elektronun daha hafif olması durumu içinde geçerlidir (Close, 2011). Elektronlar ve protonlar maddenin kararlı bileşenleridir. Elektron üretmek kolaydır, bir parça metali ısıtmak yeterlidir. Elektronları çekebilmek amacıyla yakına pozitif yüklü bir plaka koyup bu plakaya bir delik açarsak, delikten geçen elektronlar elektron demeti oluşturmamızı sağlar.

Proton elde etmenin yolu ise hidrojeni iyonize etmekten geçer. Yani elimizde yüklü miktarda hidrojen varsa yeterli miktarda protonumuz var demektir (Griffiths, 2013).

Elektron ve nötrino (kütlesi ve yükü olmayan parçacık) çekirdekten salınır ve kinetik enerji olarak taşınır. Bu olaya *izobarik bozunma* da denir, çünkü nükleonların toplam sayısı değişmez. Çekirdek içindeki bir nötron protona dönüştüğünden, oluşan ürünü atom numarası bir artar, kütle numarası değişmez. Bu bozunma sonucunda kararlı yeni bir çekirdek oluşur (Demir, 2014).

b. Bremsstrahlung radyasyonu

Kelime anlamı frenleme radyasyonu olup, elektromanyetik radyasyondur. Atomun çekirdeğinin yakınından geçen beta parçacığı, çekirdeğin kuvvetli çekim alanı etkisiyle durdurulur. Enerji kaybeden beta parçacığı doğrultusunu değiştirip yoluna devam eder ve X-ışını salınımı olur. Çekirdeğin etki alanında gerçekleşen bu olay, yapay olarak X-ışını tüplerinde de oluşturulur. Aradaki fark tüpte beta parçacıklarının değil de, elektronların kullanılmasıdır.

Betalarının yanında gamaları da olan radyonüklidler doğrudan kurşun içine konuldukları zaman frenleme etkisi yaratırlar ve bu olay radyasyonun riskini artırır. Fakat kurşun içini plastik, kauçuk gibi atom numarası düşük malzemeyle kaplamak

bu riski azaltır. Burada önemli nokta radyonüklidin cam vial içinde ya da tablet şeklinde olmasıdır. Bu şartlar altında kaplama yapılabilir. Enjektörlerin kendi plastiği zaten bu korumayı sağladığından, fazladan bir işlem yapmayı gerektirmez (Demir, 2014).

c. Beta(+) bozunması

Proton zengini olan kararsız çekirdeklerde meydana gelen bir olaydır. Çekirdekteki bir proton, bir nötrona ve pozitrona (e^+) dönüşür ve nötrino da çekirdekten fırlar. Pozitron yayını nükleer tıpta PET görüntüleme için kullanılır. Sıkça kullanılan yararlı pozitron yayıcılar; C^{11} , N^{13} , O^{15} , F^{18} , Rb^{82} vb'dir (Demir, 2014).

d. İzomerik Geçiş

Gama yayını ile oluşan kararlı haldeki parçalanma olarak bilinir. Gama emisyonu ve iç dönüşüm ile meydana gelir.

i. Gama yayını

Radyoaktif bozunmalar sonunda çekirdek hemen kararlı hale geçemez. Yeni çekirdek uyarılma enerjisini gama ışını olarak dışarı bırakıp, temel seviyesine dönmeye eğilimlidir. Gama ışınları çekirdekten yayılır. Doğrudan iyonizasyon sağlamazlar, gama fotonu yörünge elektronuna çarpıp onu yörüngesinden fırlatır, bu sayede elektron yüksek bir hıza ulaşır. Yüksek hızlardaki elektron ise etkileştiği ortamda ikincil iyonizasyona sebep olur.

Radyoaktif bozunmada, bozunma uğramadan önceki ürün ana ürün, bozunmadan sonraki ürün ise kız çekirdek olarak bilinir. Bazen kız ürün kararsız halde bulunarak daha uzun ömre sahip olabilir. İzomerik geçiş, gama yayını ile oluşan metastable haldeki bozunmadır. Tc^{99} ve Tc^{99m} birbirinin izomeridir ve enerjileri dışında diğer özellikleri arasında fark yoktur (Demir, 2014).

ii. İç dönüşüm

Çekirdek bir yörünge elektronunu çeker alır ve uyarılmış duruma geçer ve uyarılma enerjisi de dışarıya gama fotonu olarak salınır. Bu gama fotonu aynı atom içindeki bir yörünge elektronuna çarpar ve onu yörüngesinden fırlatır atar. Dönüşüm elektronu olarak bilinen bu elektronun fırlatılmasından sonra boşalan yörüngeye üst

yörüngelerden elektronlar geçer ve Auger elektronları ve ikincil x-ışını salınımı olur (Demir, 2014).

K. Radyoaktif Bozunum Prensipleri

Radyoaktif bozunum kendiliğinden gerçekleştiğinden, bozunuma dışarıdan müdahale (durdurmak, yavaşlatmak, vs.) etmemiz olanak dahilinde değildir. Radyofarmasötik vücuda girdiğinde iki türlü azalımla vücuttan atılır. Fiziksel yarılanmayla ve biyolojik olarak azalımla (idrara, tükürük, terleme vs.) miktarında azalma olur. Bunların ikisi birden efektif yarılanma adını alır.

$$T_{\text{efektif}} = \frac{T_f \times T_b}{T_f + T_b} \quad (\text{Denklem 2.13})$$

Burada; T_f fiziksel yarılanma, T_b ise biyolojik yarılanmadır.

1. Bozunma Sabiti (λ)

N sayıda radyoaktif atom içeren çekirdeğin t süre de bozunum hızı;

$$\Delta N / \Delta t = -\lambda N \quad (\text{Denklem 2.14})$$

eşitliğiyle uyumludur.

Lambda bozunum sabiti (sn^{-1}), t süre, N ise bozunuma uğrayan çekirdektir. Bozunma sırasında çekirdeğin bazı atomları bozunmadan kalır, bazıları bozunur.

2. Fiziksel Yarılanma Ömrü (T_f)

Belli bir sürede kararsız atomların yarısının bozunması için geçen zaman olduğu bilinir. Radyoizotopların fiziksel bozunmaları zamana bağlı eksponansiyel değişim göstermektedir (Demir, 2014).

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (\text{Denklem 2.15})$$

3. Ortalama Ömür

Bir elementin tüm atomlarının aynı hızla parçalanıp başka bir çekirdeğe dönüşümü için geçen sürenin ortalaması olarak bilinir (Demir, 2014).

$$T_{\text{ort}} = \frac{1}{\lambda} \equiv \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \quad (\text{Denklem 2.16})$$

III. RADYOAKTİVİTENİN TIPTA KULLANIMI

Tedavi amaçlı, tanı amaçlı, biyolojik ve fizyolojik mekanizmaların incelenmesine yönelik olarak üç farklı alanda kullanılır. Tedavi amaçlı (radyoterapi ve nükleer tıp uygulamaları) kullanımda; beta ışını yayan izotopların fazlaca verilip dokuyu tahrip etmesinden faydalanılır. Tanı amaçlı kullanımda; in-vivo ve in-vitro olarak iki yöntem vardır. İn-vivo; radyofarmasötiğin ağız ya da damar yoluyla verilmesiyle birlikte, radyonüklid kısmın organizmadaki dağılım ve davranışı hakkında bilgi edinilmesi olarak bilinir. İn-vivo da kendi içinde morfolojik ve fizyolojik bilgi edinilmesi olarak ikiye ayrılır. Morfolojik bilgi; radyofarmasötiğin organdaki dağılımına göre tanıya gidilmesidir. Fizyolojik bilgi; radyofarmasötiğin organ içinde davranışına göre tanıya gidilmesidir. İn-vitro; kan, idrar gibi alınan biyolojik malzemelerin dışarıda işaretlenip incelenmesi olarak bilinir (Demir, 2014).

A. Radyofarmasötikler

Radyofarmasötikler nükleer tıpta hastalıkların teşhis veya tedavisinde kullanılır. Nükleer reaktör, jeneratör ve siklotron kullanılarak radyoizotoplar üretilir ve birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde kullanılır. Radyofarmasötiklerin %95'i tanı, %5'i tedavi amaçlı kullanılır. Radyofarmasötikleri oluşturan kısımlar; radyoizotop ve farmasötik (biyoaktif bileşen-KİT) yani ilaç kısmıdır. Radyofarmasötiğin hazırlanması esnasında, görüntülenmesi istenen organ içinde yerleşen bir ilaç belirlenmektedir (Gündoğdu vd. 2018: 24-34). Radyonüklid kısım, radyoaktif ışın yayan bir radyoaktif elementtir ve radyonüklidin bağlı olduğu kısım farmasötik kısmı olarak bilinir (Demir, 2014). Radyoizotopun, bağlı olduğu farmasötik kısmın fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri hangi organ veya dokuları da birikim yapacağını, radyoizotopun kendisi ise yaydığı ışınlarla hastalıklı dokuları veya organ fonksiyonlarını teşhis veya tedavi eder (Wadsak & Mitterhauser, 2010: 461-69). Radyofarmasötiklerin hazırlanmaları sırasında eser miktarda farmasötik kullanılması diğer ilaçlar gibi farmakolojik etkiye sebep olmadığından doz-yanıt ilişkisi de gözlenmez.

Anatomik bilgiler, radyonüklidin organizmadaki dağılımının görüntülenmesiyle elde edilir. Fizyolojik bilgiler ise bu dağılımın zamana göre değişikliklerinin saptanmasıyla elde edilir. Gama ışını yayan radyonüklidler tanı amaçlı, beta ışını yayan radyonüklidler ise tedavi amaçlı kullanılır. Nükleer tıpta radyonüklidler tamamen yapay yollarla üretilir ve siklotron, reaktör ve jeneratörlerle günümüzde 2700 ün üstünde radyonüklid üretilir (Gündoğdu vd. 2018: 24-34).



Şekil 3.1: SPECT’ de tanı amaçlı kullanılan bir radyofarmasötik

Kaynak: prospektus.co, 2019

Tedavi amacıyla kullanılacak ideal radyofarmasötiğin; kolay elde edilir ve fiyatının da pahalı olmaması, efektif yarı ömrü saatler ve günler olan, kullanımdan sonra hızlıca etki gösterip etki süresi uzun olan, amacı kanserli hücre yıkımı olduğundan saf β^- ışını yayan radyonüklid olması ($E^{\max} > 1\text{Mev}$ ideal enerji), hedef organda iyi bir şekilde tutulması ve hedef dışı organlara gereksiz miktarda dağılmaması için sinyal/gürültü oranı olabildiğince yüksek olması beklenir.

Tanı amaçlı kullanılacak ideal radyofarmasötiğin ise; aynı şekilde kolay elde edilebilir ve ucuz olması, etkili yarılanma ömrünün yapılacak incelemenin tamamlanması için gereken sürenin 1.5 katı olması, tek enerjili gama ışınına sahip olması (100-250 KeV), radyoaktif parçalanma şeklinin EC veya izomerik geçiş (IT) ile olması, hedef organda ki tutulumun çevreye göre yüksek olması, radyofarmasötiğin hedef organdaki tutulumunda erken metabolize olmaması, toksik olmaması istenir (Demir, 2014).

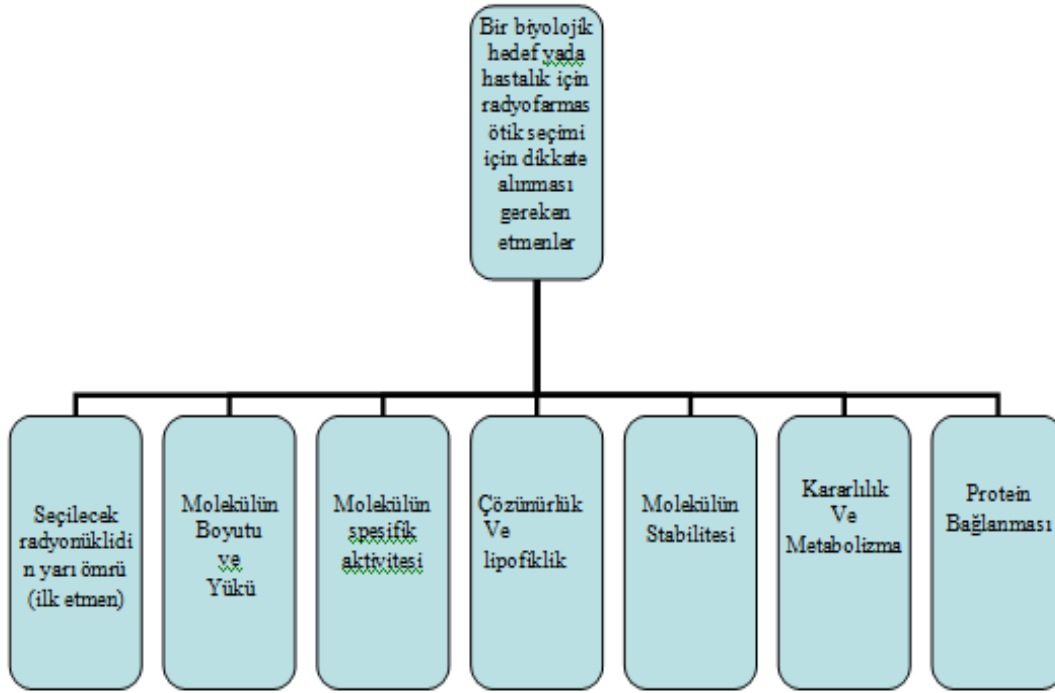
Radyonüklidler; organik elementler ($^{11}\text{C}, ^{13}\text{N}, ^{15}\text{O}$), alkali metaller (Rb), halojenler (F ve I), metaller (Ga ve In) ve geçiş metaller (Cu ve Tc) olarak 5 gruba ayrılır. Organik radyonüklidlerin tamamı doğal izotoplardır. $^{11}\text{C}, ^{13}\text{N}, ^{15}\text{O}$ ile

işaretlenmiş radyofarmasötikler, doğallarından ayırt edilemez (biyokimyasal olarak). ^{82}Rb ise; potasyum ile aynı özellikte olup PET miyokard görüntülemeye çokça kullanılır.

^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I halojen radyonüklidlerdir. I-123 tek enerjili gama ışını yayar ve I-123 bazlı SPECT radyofarmasötikleri geliştirilmiştir. Fiziksel yarılanma ömrü 60 gün olan I^{125} , bu yarılanma ömründen dolayı *in vitro* çalışmalarda kullanılır.

^{124}I , ^{123}I radyonüklidinin PET hali olduğundan; ^{123}I işaretli radyofarmasötiklerin tamamı ^{124}I işaretli radyofarmasötikler yerine geçer. ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In metalik radyonüklidlerdir. Gama ışını yayan ^{67}Ga ve ^{111}In SPECT görüntülemeye kullanılırken, pozitron yayan ^{68}Ga için PET görüntüleme tercih edilir. ^{62}Cu , ^{64}Cu , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ geçiş metali radyonüklidlerdir. Bozunum şekli olarak; ^{62}Cu , ^{64}Cu , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ pozitron yayarak, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gama ışını yayınlayarak bozunur.

Metalik elementler ve geçiş metallerinde, şelatlama maddelerine gereksinim vardır. Metal veya geçiş metali şelatör ile bir molekül yaptıktan sonra son kimyasal yapısı şelattan etkilenen bir moleküler yapı meydana gelmesinden dolayı metal veya geçiş metali ile radyo-işaretlemede, küçük moleküller yerine peptidler, proteinler veya antikorlar gibi büyük moleküller tercih konusudur. Radyofarmasötik hazırlanırken, metal veya geçiş metaline uygun şelatlayıcı ajan kullanılması gerekir (Ertay, 2019: 1-9). Radyo işaretli moleküllerin boyutu, yükü, çözünürlüğü, lipofilikliği ve spesifik aktivitesi gibi yapısal özellikler moleküler görüntülemeye radyofarmasötiklerin fizikokimyasal özelliklerini etkiler. Radyo işaretli moleküllerin *in vivo* olarak davranışını optimize etmede; metabolizma hızı, plazma protein bağlanması ve hedef olmayan dokularda özgül olmayan bağlanma için önemlidir



Şekil 3.2: Radyofarmasötiklerin fizikokimyasal özelliklerini etkileyen yapısal özellikleri ve radyoışaretili moleküllerin *in vivo* davranışını optimize etme

Kaynak: (Ertay, 2019: 1-9)

Boyut ve yük; radyofarmasötüğün moleküler büyüklüğü, molekülün *in vivo* halde dolaşımdan uzaklaşması ve hedefte lokalize olmasını belirler. Küçük organik moleküller veya doğal veya sentetik küçük peptidler, dolaşımdan hızlıca temizlenerek hedef dokuda hızla lokalize olur, böylece çok daha yüksek hedef/ hedef olmayan oranı sağlar. Büyük moleküllerin ise (büyük peptidler, proteinler ve antikor gibi) kandan temizlenmesi ve hedefte lokalize olması küçük moleküllerden daha uzun zaman alır. Moleküler boyut, radyofarmasötiklerin *in vivo* dağılım modelini etkiler.

In vivo dağılım modelinin özelliklerini, radyofarmasötüğün yükü belirler. Radyofarmasötik üzerindeki yük, çeşitli çözücülerde çözünürlüğünü belirler. Büyük yüklü radyofarmasötikler sulu çözeltilerde yüksek bir çözünürlük sağlar. Çeşitli radyofarmasötik türlerinin de radyo işaretlemeyen sonra yük durumunun değiştiği bilinir. Bu durum metal veya geçiş metali ve şelatörün arasındaki reaksiyondan sonra meydana gelir. Bunun sebebi; metal veya geçiş metalinin oksidasyon durumları çeşitlidir ve azot, oksijen veya kükürt atomları içeren şelatör moleküllerin yükü radyofarmasötüğün işaretlemeyen sonraki yükünü etkiler.

Çözünürlük ve lipofiklik; radyofarmasötiklerin insan vücuduna enjekte edilebilmesi için kanın pH'na uygun pH aralığında, sulu çözeltide hazırlanmalıdır. Yük, boyut, radyofarmasötiklerin kütlesi, şekli ve lipofilitesi (maddenin yağda çözünme eğilimi) radyofarmasötiklerin sulu çözelti içinde çözünürlüğünü etkiler.

Lipofiliklik Log P ile gösterilir ve bir molekülün bir lipofilik ortam için bağlanabilirliğini gösterir. Lipofiklik her bileşiğin temel fizikokimyasal özelliğidir. İlaç moleküllerinin emilimi, dağılımı ve eliminasyonunda lipofilite çok önemlidir. Genellikle; yüksüz, lipofilik moleküller kan beyin bariyerinden geçerek beyne girebilirler.

Spesifik Aktivite; molekülün birim kütlesi başına radyoaktivite miktarı olup, Ci/g, Ci/ mol veya Gbq/mol spesifik aktivitenin birimidir. Spesifik aktivite, hedefe bağlı radyoaktif moleküllerin sayısının bir ölçüsü olup, radyofarmasötik belirli bir kütlede radyoaktif bir sinyal verebilir. Verilen radyofarmasötiğin spesifik aktivitesi; hedef hücrelerde bulunan özgül reseptörler, enzimler, proteinler vb. moleküller veya genlerin konsantrasyonuna bağlıdır. Spesifik aktivite radyofarmasötiğin saflığı ve işaretlenen radyonüklidin yarı ömrüne bağlı olduğundan, spesifik aktivite arttırılmak isteniyorsa, radyo-işaretleme işleminden sonra radyofarmasötik saflaştırılmalı ya da işaretleme için prekürsör miktarı azaltılmalıdır.

Kararlılık ve Metabolizma; radyofarmasötikler moleküler görüntüleme için *in vitro* ve *in vivo* olarak kararlı olmalı, radyoışaretleme ürünlerin hazırlanması ve saklanması için en uygun fizikokimyasal koşullar tespit edilmeli (sıcaklık, pH ve ışık; birçok bileşiğin yapısını bozar). Radyonüklid, işaretlemeden sonra da kararlı olmalı ve bozulmamış radyoışaretleme molekül metabolik olarak da kararlı yapısını korumalıdır.

Protein Bağlanması; radyoaktif olan veya olmayan tüm ilaçlar plazma proteinlerine, hücre zarlarına ve kanda bulunan diğer bileşenlere değişken seviyelerde bağlanabilir. Protein bağlanması; radyofarmasötiğin molekül yükü, pH, proteinin yapısı ve plazmada anyonların konsantrasyonu gibi etmenlere bağlıdır. Radyofarmasötiklerin doku biyolojik dağılımını ve plazma klirensini ve ilgili hedef sistemde dağılımını etkiler (Ertay, 2019: 1-9).

1. Tek Foton Yayıcı Radyonüklidler

Konvansiyonel nükleer tıp uygulamalarında kullanılır. ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{123}I , ^{131}I , ^{201}Tl , ^{67}Ga gibi radyonüklidler sıkça kullanılanlardır. Bu radyonüklidler kendilerine özel enerji seviyelerinde foton yayarlar. Her radyoaktif bozunum için bir γ fotonu yaydıklarından, tek foton yayıcı radyonüklid sınıfındadırlar. Yayılan gama ışını ise gama kameralarla dedekte edilir ve görüntüleme işlemi sağlanır. Tek foton yayıcı izotoplar nükleer reaktörlerde ve siklotronlarda üretilebilir. Yarı ömürlerinin genellikle nispeten uzun olması avantajlarından (Nişli, 2010).

2. Pozitron Yayıcı Radyonüklidler

Bu radyonüklidlerin genel olarak atom numarası küçük ve yarı ömürleri çok kısadır. Siklotronlarda üretilen bu radyonüklidler, 511 KeV lik birbirine zıt yönde yok olma fotonları yayarlar. Oluşan yüksek enerjili bu foton çiftleri ise PET tarayıcılarda tespit edilebilir. Nükleer tıpta sıkça kullanılan radyonüklidler ise; ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O vb. dir. Biyojenik elementler olduğundan biyo-moleküllere kolaylıkla bağlanabilmeleri ve böylelikle istenen biyokimyasal olaya yönelik etkin radyofarmasötikler oluşturularak vücut kimyasını invivo görüntülemesine olanak sağlar. PET görüntüleme, eş zamanlı deteksiyon sistemi daha iyi çözünürlük ve daha az saçılma sağladığı için elde edilen görüntü kalitesi, konvansiyonel gama kameralardaki tek foton yayıcılarla elde edilen sintigrafik görüntülemeye göre daha iyi olmasını sağlamaktadır

PET görüntüleme yapılan yerlerde siklotron bulundurulması gereklidir çünkü radyoizotopların yarı ömrü nakledilmeyecek kadar kısadır. 110 dk yarı ömre sahip ^{18}F gibi radyoizotoplar daha uzun yarı ömürleri sebebiyle 3-4 saat mesafedeki siklotron birimlerinden PET merkezlerine dağıtım için uygundur.

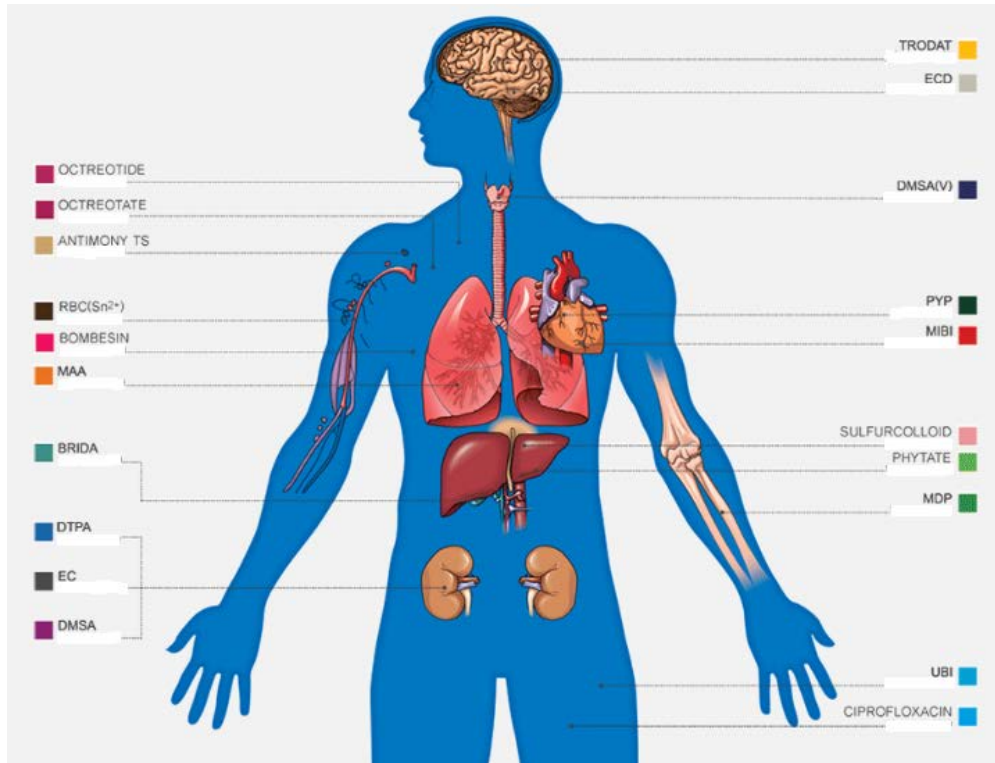
Radyofarmasi; radyoaktif ilaçların hazırlanması, kalite kontrolleri, dağıtılması ve hastaya uygulanmasıyla ilgilenir (Nişli, 2010).

B. Soğuk Kitler

Soğuk bir KİT, radyoizotopun (örn: Tc-99m) kompleksleştirileceği ligandı, yeterli miktar da indirme ajanı, tampon, dengeleyici ajanlar ve ekspiryanlar içerir. Soğuk KİT'ler; dondurularak kurutulmuş biçimde hazırlanır ve birkaç ay ile bir yıl

arasında değişen uzun bir raf ömrüne sahiptir. Oda sıcaklığında taşınabilirler ancak uzun bir raf ömrü için buzdolabında 2-8 santigrat derece de tutmak uzun bir raf ömrü için avantaj sağlar.

DTPA, DMSA, MDP, MIBI, Br-IDA, Fitat, DMSA(V), EC, ECD, RBC(Sn +2), MAA, Sülfokolloid, Antimon Trisülfid, Octreotate, Octereotide, Siprofloksasin, Bombesin, UBI ve TRODAT kitleri örnek olarak verilebilir (Pars Isotope Company, 2019).



Şekil 3.3: Soğuk kitlerin bölgesel etki alanları

Kaynak: Pars Isotope Company, 2019

Çizelge 3.1: Tc-99m ile işaretlenen soğuk kitlerin tıpta kullanım alanları

Soğuk KİT	Bağlandığı Radyoizotop	Klinik Uygulama
DMSA	^{99m}Tc	Böbrek sintigrafisinin morfolojisi için teşhis maddesi
DTPA	^{99m}Tc	GFR böbrek sintigrafisi için teşhis maddesi
MDP	^{99m}Tc	Kemik sintigrafisi için teşhis maddesi
RBC(Sn ⁺²)	^{99m}Tc	GI kanama sintigrafisi için tanısal bir ajan
PYP	^{99m}Tc	Miyokard enfarktüsü sintigrafisinde tanısal bir ajan
Brida	^{99m}Tc	Hepatobiliyer sistem(pankreas, karaciğer, safra kesesi) sintigrafisi için tanısal bir ajan
DMSA(V)	^{99m}Tc	Tiroit sintigrafisinde medüller karsinom tedavisinde tanısal bir ajan

Çizelge 3.1 (devam): Tc-99m ile işaretlenen soğuk kitlerin tıpta kullanım alanları

Soğuk KİT	Bağlandığı Radyoizotop	Klinik Uygulama
MIBI	^{99m}Tc	Miyokard perfüzyon sintigrafisi için tanısal bir ajan
FİTAT	^{99m}Tc	Karaciğer/dalak sintigrafisi için tanısal bir ajan
AK	^{99m}Tc	Böbrek sintigrafisinde ERPF tanısı için ajan
AKD	^{99m}Tc	Bölgesel serebral kan akımı sintigrafisi için tanısal bir ajan
MAA	^{99m}Tc	Akciğer sintigrafisi için teşhis maddesi
Sulfürkoloit	^{99m}Tc	GI sistem(ağız, yemek borusu, mide, bağırsaklar) için tanısal bir ajan, karaciğer/dalak sintigrafisi
Antimon TS	^{99m}Tc	Lenfosintigrafi için bir teşhis maddesi
Oktreotid	^{99m}Tc	Nöroendokrin tümörlerin lokalizasyonu, evrelemesi ve tedavi takibi için
OCTREOTATE	^{99m}Tc	Nöroendokrin tümörlerin lokalizasyonu, evrelemesi ve tedavi takibi için
UBI	^{99m}Tc	Enfeksiyon ve streil inflamasyon arasında ayırıcı tanı koymak
Bombezin	^{99m}Tc	Meme ve prostat tümörlerinin lokalizasyonu, evrelemesi ve tedavi takibi için
Siprofloksasin	^{99m}Tc	Özellikle bacaklarda ve ellerde ki enfeksiyonu tespit etmek için
TRODAT	^{99m}Tc	Striptamunda ki dopamin taşıyıcılarını görüntülemeye

Kaynak: (Pars Isotope Company, 2019)

Çizelge 3.2: SPECT görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler ve özellikleri

Radyo-İzotop	Yarı-ömür	Bozunma Türü (%)	γ Enerjisi (keV)	İlgili Radyofarmasötikler	Bağlanılan Doku veya Organ
^{99m}Tc	6,05 saat	IT(100)	140	^{99m}Tc – HMPAO	Beyin
				^{99m}Tc – MAG3	Böbrek
				^{99m}Tc – TOC	Nöroendokrin Tümörler
				^{99m}Tc – perteknetat	Tiroit kanseri, tükürük bezleri, gastrik mukoza (2) (Demir, 2014)
				^{99m}Tc – HDMP	Kemik sintigrafisi(2) (Demir, 2014)
				^{99m}Tc – HEDP	Kemik sintigrafisi(2) (Demir, 2014)
				^{99m}Tc – WBCs	Tüm vücut apse tarama(2) (Demir, 2014)
				^{99m}Tc – tetrafosmin	Miyokard perfüzyon sintigrafisi(2) (Demir, 2014)
				^{99m}Tc – UBI	Bakteriyel hücre zarı(12*) (Jalilian Amir Reza vd., 2016, s. 340-358)

Çizelge 3.2 (devam): SPECT Görüntülemeye Kullanılan Radyofarmasötikler ve Özellikleri

Radyo-İzotop	Yarı-ömür	Bozunma Türü (%)	γ Enerjisi (keV)	İlgili Radyofarmasötikler	Bağlanılan Doku veya Organ
^{123}I	13,5 saat	EC(100)	159	^{123}I ^{123}I -OIH ^{123}I -IMP ^{123}I -MIBG	Tiroit sintigrafisi(2) (Demir, 2014) Dinamik böbrek sintigrafisi(2) (Demir, 2014) Beyin perfüzyon sintigrafisi(2) (Demir, 2014) Enfeksiyon ve tümör görüntüleme
^{67}Ga	3,3 gün	EC(100)	93, 184, 300	^{67}Ga -sitrata	Malign tümörler, enfeksiyon, lenfoma tümörleri
^{111}In	2,8 gün	EC(100)	171, 245	^{111}In -Octreotide ^{111}In -DTPA ^{111}In oksin	Nöroendokrin tümörler(auger elektronları etkisiyle somastatin reseptör tedavisi) Radyonüklid sistemografi(2) (Demir, 2014) İşaretili lökosit sintigrafisi (2) (Demir, 2014)

Kaynak: (Teksöz & Biber Müftüler, 2019: 10-14)

Çizelge 3.3: PET görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler ve özellikleri

Radyo-İzotop	Yarı – Ömür	Bozunma Türü (%)	γ Enerjisi (Kev)	İlgili Radyofarmasötik	Bağlanılan Doku veya Organ
^{18}F	109,8 dakika	β^+ (97)	511	^{18}F -FDG	tümörler,beyin,miyokardiyum
				^{18}F -Choline	Tümörler
				^{18}F -FMISO	Tümörde hipoksi
				^{18}F -FAZA	Tümörde hipoksi
				^{18}F -Fluoroestradiol	Endometriyal kanser
				^{18}F -FDOPA	Hareket bozukluğu
				^{18}F -FP-CIT	Hareket bozukluğu
				^{18}F -FHBG	Gen tedavisi
^{11}C	20,4 dakika	β^+ (100)	511	^{18}F -FESP	Gen tedavisi
				^{11}C -Choline	Prostat kanseri tanısı
				^{11}C -Acetate	Tümörler
				^{11}C -Raclopride	Hareket bozukluğu
^{124}I	4,2 gün	B+(23), EC (77)	511	^{11}C -PIB	Alzaymır demans
				^{11}C -PK11195	Nöroenflamasyon
^{64}Cu	12,8 saat	β^+ , EC	511	^{124}I Annexin-V	Akciğer tümörleri
^{86}Y	14,7 saat	β^+ (33)	511	^{64}Cu -ATSM	Tümörde hipoksi
				^{86}Y	Karaciğer, böbrekler, dalak

Kaynak: (Teksöz & Biber Müftüler, 2019: 10-14)

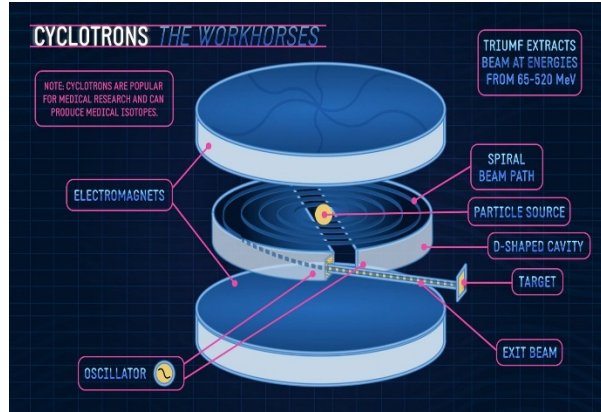
C. Radyoizotopların Üretimi

Radyoizotoplar; siklotronlarda, nükleer reaktörlerde ve radyonüklid jeneratörlerinde olmak üzere 3 şekilde üretimi yapılır.

1. Siklotron

Siklotronlar, nükleer tıpta SPECT ve PET uygulama için çeşitli radyonüklidlerin hazırlanmasında kullanılır (IAEA, 2009). Yüklü parçacıklar yarım daire şekilli metal odacıklar içerisinde hareket ederken, manyetik alan etkisiyle (mıknatısların oluşturduğu) dairesel yol izlerler ve Dee'ler arasındaki boşluklardan geçerken, Dee'lere uygulanan alternatif gerilimin oluşturduğu elektrik alanın tesiriyle her dönüşte belli bir miktar enerji kazanarak, enerjileri MeV mertebesine ulaşmaya kadar hızlandırılırlar. Yeterli enerjiye ulaşıldığında hedefe çarptırılmak üzere bırakılırlar (Yüksel, 2009; Demir, 2014).

Radyoizotoplar işlenmek için ışınlama merkezlerinden (etkileşmeden sonra) sıcak hürelere taşınır. Taşıma işleminde güvenlik açısından genelde otomatik sistemler kullanılır ve taşıma işlemi hızlı bir biçimde yapılır. Katı hedefler için rabbit/konveyör tipi donanımlar, sıvı ve gaz hedefler için paslanmaz çelik borular taşıyıcı sistemlerdir.



Şekil 3.4: Siklotronun şekilsel gösterimi

Kaynak: quora.com, 2019

30 MeV proton enerjisine sahip bir siklotrona; katı (^{111}In , ^{67}Ga , ^{201}Tl üretimi için), sıvı (^{18}F üretimi için) ve gaz (^{123}I için) hedef sistemleri bulunur.

PET ve SPECT radyoizotopları katı, sıvı veya gaz formundaki hedeflerin siklotrondan hızlandırılan p, d, 3H , 3He , 4He gibi parçacık veya iyonlarla çarpıştırılmasıyla elde edilir (Vural vd., 2004).



Şekil 3.5: Gaz hedef sistemi

Kaynak: taek.gov.tr, 2019



Şekil 3.6: Katı hedef sistemi

Kaynak: taek.gov.tr, 2019



Şekil 3.7: Sıvı hedef sistemi

Kaynak: taek.gov.tr, 2019



Şekil 3.8: Cyclone-30 proton hızlandırıcısı

Kaynak: taek.gov.tr, 2019

2. Nükleer Reaktörler

Zenginleştirilmiş ^{235}U ve ^{239}Pu yakıt çubuklarının parçalanmasıyla iki ayrı çekirdek (ağırlıkları nerdeyse eşit) oluşarak 2-3 nötron ($E_{\text{ort}} = 1.5 \text{ MeV}$) açığa çıkar. Nötronlar bu enerji seviyesindeyken diğer çekirdeklerle etkileşime girme ihtimalleri düşüktür. Bu nötronlar uygun enerjilere yavaşlatılırsa (0.025 MeV-termal enerjili) diğer çekirdeklerle rahatça etkileşime girer ve radyonüklid oluşturabilir. Nötronlar; ağır su, grafit gibi maddelerden (moderatör) geçirilerek yavaşlatılırlar. Reaktöre konulan hedef element termal nötron çekirdekle reaksiyona girer ve başka bir çekirdek oluşumu olur (Demir, 2014).

Nükleer reaktörler fisyonla çalışır ve U birçok iyi özelliği için enerji üretmek amacıyla nükleer fisyonla maruz kalan ana yakıttır. Zincir reaksiyonu; bir U çekirdeği bölündüğünde, çoklu nötronlar salınmasıdır (diğer U çekirdeğini bölmek için). ^{99}Mo , ^{131}I ve ^{133}Xe fisyonla üretilen en bilindik izotoplardır (Adelstein & Manning, 1995: 36-132).

92' nin üzerinde atom numarasına sahip elementler, reaktörlerde fisyonla 28-65 arası atom ağırlıklı çekirdekleri oluştururlar ve kimyasal yöntemlerle oluşan farklı elementlerin izotopları ayrıştırılıp saflaştırılırlar. Nötron yakalanmasında ise hedef çekirdek bir termal nötronu yakalar ve γ ışınları yayar, atom numarası değişmez, kütle numarası artar yani oluşan çekirdek aynı elementin farklı bir izotopudur. Kimyasal ayırım lazım olmaz, spesifik aktive çok düşüktür. Böyle radyonüklidler β^- yayınımları ile bozunur, bozunmada bir nötron protona dönüşür ve oluşan yeni izotop yüksek enerji düzeyindedir (Demir, 2014).

3. Radyonüklid Jeneratörleri

Ana ve kız radyonüklidi spesifik bir yöntemle ayırır ve kız nüklidi nükleer tıp için kullanıma hazır hale sokar. Ana ürün bozundukça kız ürün meydana gelir. Ana ürünün yarı ömrü, kız ürünün yarılanma ömründen saatler ya da günler derecesinde uzundur (Demir, 2014). Kısa yarılanma ömrü olan ürün radyonüklidin üretildiği yerden daha uzakta ve daha uzun süre kullanılabilme imkanı jeneratör sistemi kullanılmasını ana sebeplerindendir.

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratör, cam bir kolon içerisinde bulunan alüminyum oksit (Al_2O_3) üzerine absorbe edilmiş fisyon ürünü ^{99}Mo içerir. ^{99}Mo 'un bozunmasıyla $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oluşur. %0,9 NaCl solüsyonunun kolondan geçirilmesi ile izotonik, renksiz, berrak, steril, apirojen ve damar yolu enjeksiyonuna hazır $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Sodyum Perteknetat çözeltisi elde edilir (monrol.com.tr, 2008). Sodyum perteknetat alüminyum okside kuvvetli bağlanmadığından serum fizyolojik ile kolayca kolondan uzaklaştırılabilir. Kolon içindeki toplam aktivitenin %75-85 i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ olarak alınır, geri kalan ve süzüntü içinde olması istenmeyen kısım kolonda kalır. Süzümünden hemen sonra $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tekrardan birikerek 24 saat sonra maksimum birikime gelir (Demir, 2014).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Sodyum Perteknetat çözeltisi tanı amacıyla hastaya direkt uygulanabilir veya kitlerin işaretleme için de kullanılabilir (Adelstein & Manning, 1995: 36-132).

D. Doz Kalibratörlerinde Performans Testleri

Enjeksiyonda hastaya verilecek fazla miktar doz büyük önem taşıdığından, doz kalibratörlerinde enjeksiyondan önce enjekte edilecek ilacın aktivitesi ölçülür. Bu nedenle; doğruluk testi, stabilite testi, lineerite testi, geometrik test gibi performans testlerinin yapılması ve kayıtlarının tutulması lazımdır.

Doğruluk testinde; günlük olarak düşük, orta, yüksek enerjili izotoplar kalibratörlerde ölçülerek, kalibratör okumaları doğru mu yapıyor diye kontrolü sağlanır. Ölçümler ile standart değerlerinin \pm %10 aralığındaki değişimler normaldir.

Stabilite Testinde; ölçümler günlük alınır ve değişimler mutlaka kaydedilir. ^{137}Cs radyonüklidi kullanmak test için idealdir. ^{137}Cs başka düğmeler basılı olduğunda yanlış değer elde edilse de her gün bu yanlış tekrar edildiğinde, elde edilen ölçüm sonuçlarındaki hata oranı da aynı seviyede olur. Bu sebeple bu

radyonüklid farklı düğmeler (^{99m}Tc , ^{201}Tl gibi) basılı olduğunda ölçüm alınarak sonuçlar kayıt altına alınır ve sonuçların stabilitesinin kontrolü yapılır.

Lineerite Testinde; μ Ci skalasından mCi skalasına geçerken okumalar kontrol edilerek, ölçüm sonuçları teorik olarak bilinen fiziksel yarılanmaya uygun mu diye kontrol sağlanır.

Geometrik Testte; doz kalibratörlerinde örnekler kuyuda ölçülür. En iyi ölçüm sonucu; kuyu dibine yaklaştıkça alınır. Çünkü kuyu ağzına yakın bölgeler de ışınların ölçülmeden dışarı kaçma ihtimali fazladır. ^{99m}Tc yaklaşık 25 mCi aktiviteyle küçük bir hacimde ölçülüp, bu hacim aşamalı olarak arttırılıp sonuçlar kaydedilir ve hacmin belli bir değerinden sonraki artışlar da ölçüm değerleri azaltmaya başlayıp, daha fazla hacim artışı yanlış sonuçlar verir. Aralıklı kontrollerde ilk değerle uyumu gözlenir (Demir, 2014).

E. İşaretleme Yöntemleri ve Biyoaktif Bileşenin Seçimi

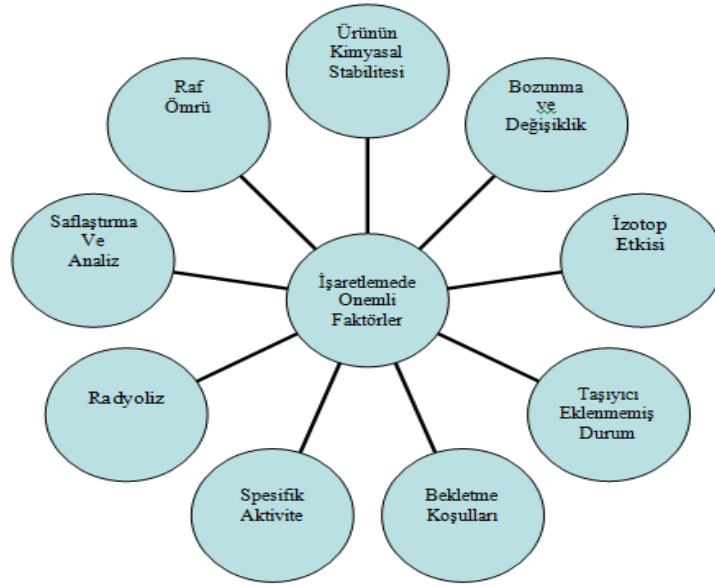
Radyonüklidle işaretlendikten sonra; radyofarmasötiği istenilen bölgeye iletecek, vücudun istenilen bölgesinde lokalize olan (diğer dokularda ki radyasyon hasarının az ve sintigrafik ayırımın güzel olması için) ve istenilen incelemeyle uyumlu biyolojik davranış gösteren bir ajan seçilir. İnceleme sonrası vücutta oluşan radyoaktivitenin de mümkün olan en kısa sürede atılması için en uygun radyofarmasötik seçilir. Ayrıca işaretleme esnasında amaçlanan; molekül yapısı değişmemeli, biyolojik aktivitesinin hasar görmemesi ya da çok az değişiklik göstermesidir.

Biyoaktif bileşene ihtiyaç duymadan (tiroit bezi tarafından iyot ve iyot radyoizotoplarının tutulması vs.) istenilen bölgeye toplanan radyoizotoplar da mevcuttur. Radyofarmasötiklerde biyolojik dağılım ve doku yerleşmesi; kan plazmasında temizlenme hızına, plazmada ki temizlenme hızı da; hedef organda toplanma hızı, plazma proteinlerine bağlanma ve atılım mekanizmasına, dokuda yerleşmesinde ise; molekül büyüklüğü, bu moleküllerin atılımında (böbrekle) glomerüller yoldan filtrenememeleri, lipidlerde çözünmeye uğrayamamış maddelerin hücre zarından geçememeleri gibi etmenler vardır (Demir, 2014).

Biyoaktif bileşen; canlının hayatta kalması ve zorlu yaşam koşullarına dayanma gücünü sağlayan bileşenlerdir (Harborne, 2014: 388-91).

Tedavi amaçlı kullanılan radyofarmasötikler, tümörlü alanlara uygun dozda iyonlaştırıcı radyasyon veren ilaçlardır. Tedavi edici radyofarmasötiklerin bir kısmının biyolojik moleküllerle (antikorlar, antijenler, proteinler, peptitler ve nükleik asitler vs.) ilaç kısmı oluşturulur ve bu radyofarmasötikler daha spesifik olduklarından hazırlanmalarında daha çok duyarlılık gösterilmesi gereklidir (Gündoğdu vd. 2018: 24-34).

İşaretleme yöntemleri; radyonüklidin kimyasal özelliklerine ve işaretlenecek maddenin molekül yapısına bağlıdır. Kimyasal sentez, yabancı işaretleme, izotop yer değiştirme ve biyosentez kullanılan işaretleme yöntemleridir (Ercan, 1988: 249-50).



Şekil 3.9: Radyo işaretleme yapılırken dikkate alınması gereken faktörler

Kaynak: (Demir, 2014)

Ürünün kimyasal stabilitesi; biyoaktif bileşenle radyonüklid arasındaki kimyasal bağın cinsini stabilize belirler ve çeşitli fizikokimyasal şartlarda, kovalent bağlarla oluşan bileşikler gayet stabildir.

Bozunma ve değişiklik; işaretleme anında çeşitli fizikokimyasal olaylarla, işaretilenen bileşiğin yapısı ve biyolojik olayları değişir.

İzotop etkisi; izotoplar arasındaki ağırlık farkı değişik fiziksel ve biyolojik özellikler oluşturur. Mesela vücuttaki trityumlu su ile normal suyun fizyolojik davranışı farklıdır.

Taşıyıcı eklenmemiş durum; bir radyofarmasötiğe taşıyıcı eklenmezse içinde bulunduğu cam tarafında absorbe edilebileceğinden dolayı taşıyıcı eklenmesi lazımdır.

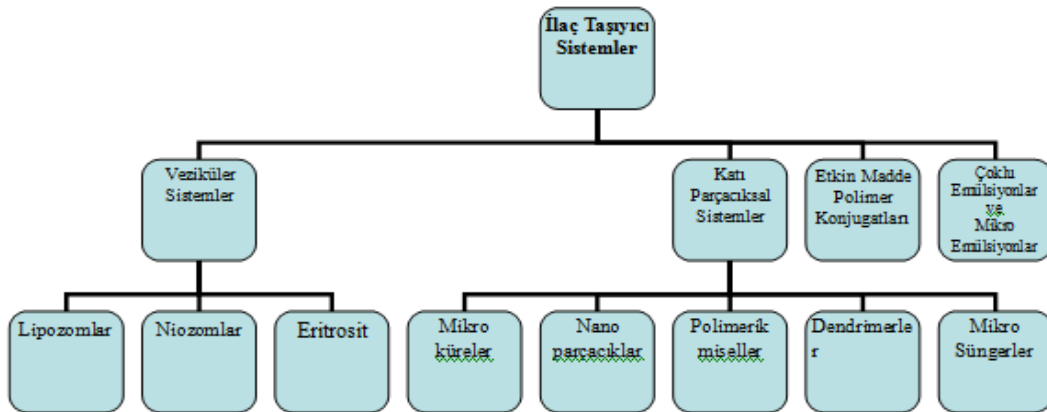
Bekletme koşulları; yüksek sıcaklık, ışık gibi koşullar işaretli bileşikler bozabileceğinden bekletme koşullarına uyulmalıdır.

Spesifik aktivite; işaretli bileşiğin gram başına aktivitesidir. Çoğu işaretli bileşikte yüksek spesifik aktivite gerekse de bazı bileşiklerde daha çok hidrolize sebep olacağından bundan kaçınılmalıdır.

Radyoliz; radyonüklitten yayılan radyasyon çözeltiyi bozabilir ve bunun sonucu olarak serbest radikaller işaretli bileşiğin kimyasal bağlarını koparır. Bu olay dolaylı radyoliz adını alır ve bu olayı önlemek için çözeltinin pH' ı nötral yapılmalıdır.

Saflaştırma ve analiz; radyonüklidin üretim yönteminden kaynaklı radyoaktif kirlilikler radyonüklidik safsızlık olarak bilinir. Bileşiklerin işaretlenmesinin tam gerçekleştirilememesi, radyoliz, işaretlendikten sonra doğal parçalanma radyokimyasal safsızlıkların sebebidir. Jel, kağıt, ince tabaka kromatografisi, iyon değiştirme gibi yöntemlerle tespit edilebilir.

Raf ömrü; molekülle radyonüklid arasındaki kimyasal bağ ve yayılan radyasyonun cinsi, eklenen yardımcı madde, çözücü, radyonüklidin fiziksel yarılanma ömrü işaretli bileşikte zamanla etki kaybı göstereceğinden, raf ömrü genellikle üç fiziksel yarı ömür süresi ya da 6 ay ile sınırlanır.



Şekil 3.10: İlaç istenilen bölgeye taşımada kullanılan bazı sistemler

Kaynak: (Gupta & Kompella, 2006)

İlaç Taşıyıcı Sistemlerde bulunması gereken özellikler şunlardır:

Taşıdıkları etkin madde ile etkileşmemeli, vücutta parçalanır olmalı, toksik olmamalı, istenilen bölgeye ulaşana kadar gereken sürede etkin maddeyi dışarı vermeden taşıyabilmeli, fizyolojik koşullarda dayanıklılık göstermeli, hem suda hem de yağda çözünen etkin maddelerin gereken miktarlarını taşıyabilmeli, sterilizasyona elverişli olmalıdır (Gupta & Kompella, 2006).

Radyonüklidler; miseller, mikrobaloncuklar, dendrimerler, lipozomlar ve diğer polimerik yapılar gibi inorganik nano parçacıklarla işaretlenebilmektedir. Nanoparçacıklar, nanoküreler, nanokapsüller, kolloid altın, nano boyutlu yarı iletken kristal yapılar (kuantum noktacıkları-QDs), sfingozomlar, mikroküreler ve süpermagnetik partiküller taşıyıcı sistemlerden bazılarıdır. Fakat lipozomlar; tanı ve tedavide, pasif ve aktif hedeflenme yönüyle fizikokimyasal özellikleri en uygun taşıyıcı sistemlerdir (Teksöz & Biber Müftüler, 2019: 10-14).

Nanoparçacıklar; yaklaşık olarak 100 nm'lik bir çapta olması onu makroskopik ve moleküler düzey arasında yapar ve bu boyut ayrıca hücrese seviyede kritik bir pozisyonu doldurur. Bu nedenle nanosistemler bazı üstün özellikler taşıyacak şekilde tasarlanabilirler. Nanoparçacıkların boyutlarının antikorlar, DNA gibi büyük biyolojik moleküllerle karşılaştırılabilir olması, bu parçacıkları hem yüzeydeki hem de iç hücrelerdeki çeşitli biyomoleküllerle etkileşecek biçimde programlandırılabilir hale getirir. Zengin yüzey kimyaları çeşitli hedefleme bileşenlerine olanak verir (Ünak, 2019: 15-22).

Nano parçacıklardan istenen özellikler; etkin maddeyi kontrollü olarak bırakmalı, etkin madde istenilen bölgede toplanmalı, kararlılık sorunları olmamalı, taşıyıcı fizyolojik ortamda parçalanmalı ve parçalanma ürünleri toksik olmamalı, her türlü mikroptan arındırılabilirdir (Gupta & Kompella, 2006).

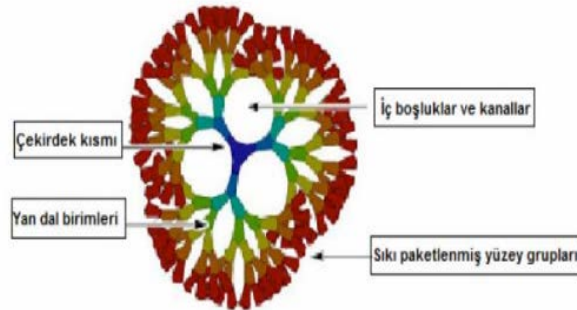
Nano parçacıklar için; nano parçacık yapının kendisini yüzeyde ya da çekirdekte radyoaktif hale getirmek, nanoparçacık içinde kapsüllenmiş olan yükün radyoaktif hale getirilmesi olmak üzere iki ana radyo işaretleme yöntemi bulunmaktadır (Ünak, 2019: 15-22).

Taşıyıcı bölüm ve ona yüklenmiş ilaç, nano parçacık sistemini meydana getirip, taşıyıcı bölüm sentetik polimerlerden ya da protein, selüloz gibi büyük moleküllerden hazırlanır. Fizyolojik koşullar da parçalanma tedavi amaçlı kullanılan

sistemler de lüzumlu fakat tanı amaçlı sistemler de bu parçalanma istenmez. Tedavi amaçlı sistemler de beklenti; *ilacın* fagositozla girdiği hücrede lizozomal enzimler ile parçalanıp, kontrollü salım sağlanması ve etkisini göstermesidir (Vural & Özer, 2019: 109-119).

Radyonüklidin kimyasına bağlı olarak şelatlayıcılar ya da prostetik gruplar radyonüklid işaretlemeye kullanılır. Bağlayıcı gruplar yapıya eklendiğinde nano partiküller; parçacık boyutu, yük ve çözünürlük gibi özelliklere etki ederler. Nano parçacığın kimyasal ve fiziksel özelliklerinde yapılan değişiklikler farmakolojik olarak olumsuz bir etki oluşturabildiğinden, bir radyonüklidi nanoparçacığın yapısını değiştirmeden yapıya sokulmasını kolaylaştıran alternatif kimyasal yöntemler seçilmelidir (Ünak, 2019: 15-22).

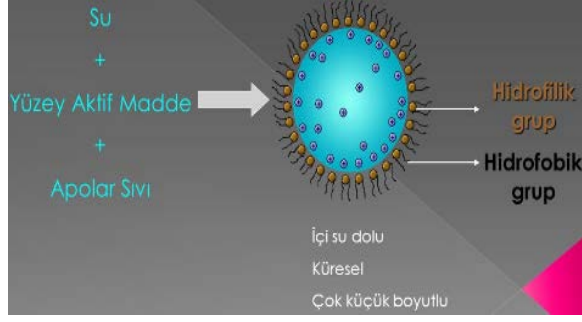
Dendimerler; boyutları 10-30 nm olup, temel yapısal bileşenleri; çok fonksiyonlu merkezi bir çekirdek, dallanmış birimler ve yüzey gruplarıdır. Yüzeylerinde ki fonksiyonel gruplarıyla; lipofilik, hidrofilik, noniyonik, anyonik veya katyonik yüzeyler oluşturmak üzere çok sayıda madde ile etkileşime girebilmektedir (Gupta & Kompella, 2006).



Şekil 3.11: Dendrimerlerin yapısı

Kaynak: dergipark.org.tr

Miseller; lipid ya da polimer yapıda bulunurlar. Lipozomlara benzerler, lipid çift tabakaları bulunmaz. Elde edilmeleri basit, radyoaktif olarak işaretlenebilirler, çözünürlüğü az olan vitaminler, enzimler, steroidler gibi etkin maddeleri çözünür hale getirirler. Böylece organizmada emilimlerini arttırırlar.

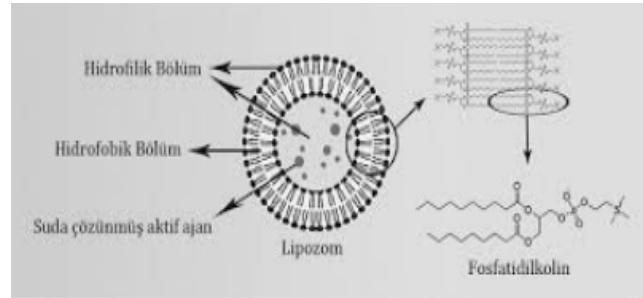


Şekil 3.12: Misellerin yapısı

Kaynak: slideplayer.biz.tr

Lipozom; temelde fosfolipid yapıda, hücre zarına benzer, polar ve apolar başlı, bükülebilir, vezikül oluşturan, çift lipid tabaka yapısında, anti-toksik materyallerdir. Çift likit tabaka yapısındaki kolesterol ise lipozomlarda akışkanlığı azaltır, zar geçirgenliğini azaltır, böylece vezikül içinde suda çözünen moleküllerin dışarı kaçması engellenir, plazma gibi biyolojik sıvıların varlığında zarı sağlamlaştırır (Vural & Özer, 2019: 109-119).

Fosfolipitler suya eklendikleri zaman, hidrofilik bölgeleri suya doğru yönelir ve hidrofobik bölgeleri sudan uzaklaşıp vezikül şeklini alırlar. Fosfolipit ve su molekülleri arasındaki hidrofobik etkileşimler ile fosfolipid molekülleri arasındaki van der Waals etkileşimleri, çift tabakalı lipozom yapısının oluşmasını sağlar (Bozkır & Koçyiğit, 1995: 42-51).



Şekil 3.13: Lipozomun yapısı

Kaynak: academicfoodjournal.com

Niozomlar; kolesterol ve solutan kullanılarak hazırlanan keseciklerdir. Etkin maddenin etkisi uzatılabilir, hedeflendirme yapılabilir, doz serbest ilaca göre daha azdır, toksik özellikleri çok azdır, lipozomlardan daha dayanıklıdır, çözünürlüğü yüksek olmayan maddelerin çözünürlüğünü artırmada kullanılabilir (Gupta & Kompella, 2006).

Çoklu emülsiyonlar ve mikroemülsiyonlarda; damlacık boyutu 10-100 nm olup, etkin maddenin çözünürlüğünü artırma güçleri, uzun raf ömrüne sahip olması, hazırlama ve uygulama kolaylıkları, hassas maddelerin korunması, birbiri ile geçimsiz bileşiklerin tek bir preparatla bir araya getirilebilmesi ve en-kapsüle edilmiş etken maddenin sürekli ve kontrollü salınımının sağlanması sebebiyle ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılır (Vural & Özer, 2019: 109-119).

Birbiri ile karışabilen iki sıvı fazın, bunlarla karışmayan diğer bir sıvı faz tarafından ayrılması su/yağ/su (S/Y/S) ve yağ/su/yağ (Y/S/Y) olmak üzere başlıca iki tip çoklu emülsiyon oluşumuna neden olur (Soytürk & Tarımcı, 2000; Gupta & Kompella, 2006).

Etkin madde polimer konjugatları; suda çözünen polimerler, biyolojik dağılımı değiştirirler, hücresel alım modunu geliştirirler, fizyolojik engellerden geçirgenliği değiştirirler ve vücuttan temizlenme hızını değiştirirler.

Mikrobaloncuklar; ultrasonografide kullanılan lipid bazlı kontrast ajanlardır. Ortası gaz doludur bu da kandan yansıyan akustik sinyalin artmasına sebebiyet verir. İlaç taşıma başarısı, başlığı olmadığı için düşük olmakla birlikte, prelinik çalışmalarda plazmidler ve diğer genetik vektörlerin taşınması ile miyokardial ve vasküler hasarlarda başarılı olduğu bildirilmiştir.

Mikrokapsüller; kapsül duvarı, ilaç serbestleşme hızını kontrol eder ve yüksek miktarlarda ilaç hapsetmek imkanı verir. Uçucu maddelerin korunması, etkin maddenin toksisitesinin azaltılması, ilaçların kontrollü ve geciktirilmiş salınımının sağlanması gibi görevleri bulunur. Simetidin, Rosiglitazon, Metformin, Asiklovir, Ranitidin gibi mikro taşıyıcı sistemler yavaş ilaç salınımı yaparlar (Vural & Özer, 2019: 109-119).

Hücre zarında, hücre yüzeyi reseptörleri vardır. Farmasötik ilaçlar büyük oranda hücre yüzey reseptörlerini hedef alır. Farklı hücrelerin farklı reseptörleri olması sebebiyle farmasötik ilaçlar istenilen organlarda tutunabilir. Bu bağlanma ve aktarma süreçleri sinyal transdüksiyonu adını alır. Ligandlar sinyal iletimi sırasında hücre yüzeyi reseptörüne bağlanır ve bu reseptör proteinleri hücre içi tepkimeye sebep olur. Bu sinyal, hücre içi boyunca yayılır. Ligandlar bir iyon veya molekül olabilir ve hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanıp reseptörü aktive ederler.

F. Radyofarmasötiklerde Kalite Kontrol

Radyofarmasötiklerin hastaya verilmeden önce bir takım kalite kontrol işlemleri gerekmektedir (Koo & Kong, 2019). Fiziksel yarı ömürleri kısa süreli olduğundan ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F gibi radyonüklidlere kalite kontrol testi yapılamaz. Radyofarmasötiklerde kalite kontrol testleri aşağıdaki tabloda görülmek üzere iki gruba ayrılır (Taşçı vd. 2003: 137-148);

Çizelge 3.4: Radyofarmasötiklerde kalite kontrol testleri

Fizikokimyasal testler	Biyolojik testler
Fiziksel özellikler	Sterilite
pH ve iyon şiddeti	Pirojenite
Radyonüklidik saflık	Toksisite testi
Radyokimyasal saflık	Biyolojik dağılım

Kaynak: (Demir, 2014)

1. Fizikokimyasal Testler

a. Fiziksel özellikleri

Radyofarmasötiklerde radyofarmasötiğin hazırlanmadan önce ve sonra fiziksel özellikleri önemli olup, kullanılan radyofarmasötiğin rengi ve fiziksel durumu bilinmeli, çözelti halinde bulunan bir radyofarmasötik hiç parçacık içermemeli, radyofarmasötiğin orijinal rengi değişmemelidir. Çünkü herhangi bir değişiklik, radyofarmasötiğin biyolojik davranışını etki altına alır. Koloidal ve agregatlar halinde hazırlanan bileşikler verilen amaca uygun parçacık boyutlarında olmalı. Işık mikroskobu, ultra mikroskop, elektron mikroskobu vasıtasıyla parçacık büyüklükleri gözlemlenebilir (Theobald, 1994: 103-23; Saha, 2004).

b. Radyoizotopik saflık

Radyofarmasötiğin izotop bölümünde bulunması istenen aktivitenin toplam radyoaktiviteye oranıdır. Görüntüleme sırasında başka radyonüklidler (aynı ya da başka elemente ait) oluşabildiğinden, istenilen izotopa diğer izotoplar karışabilir. Bu durum, hastanı boş yere fazladan radyasyon almasına ve sintigrafik görüntülemeye görülmesi istenilen organı göstermeyeceğinden sakıncalıdır. Bu tarz yabancı maddeleri ortamdaki uzaklaştırmada çeşitli kimyasal yöntemler kullanılır. Çok kanallı gama sayıcılar, miktarını belirlemede kullanılır. Radyonüklidlerin kendilerine özel

gama enerji spektrumu vardır ve çok kanallı gama sayıcılar da radyonüklidlerin gama enerji spektrumunu verir (Demir, 2014).

c. Kimyasal ve radyokimyasal saflık

Radyo işaretlemede kullanılan radyonüklidin tamamının istenilen bileşiğe bağlanıp bağlanmadığının tespitini yapar. Kimyasal saflık; işaretlenen bileşiğin başlangıçtaki saflığına ve işaretleme sırasında pH, ısı, ışık, oksidan maddeler sebebiyle oluşan yabancı maddelere bağlıdır.

Yabancı maddeler de işaretleme işlemine girerse radyokimyasal saflık bozulabilir. Radyonüklidin tamamı istenilen bileşiğe bağlanmışsa radyokimyasal saflık iyidir. Elektroforez, İnce tabaka kromatografisi gibi metotlar miktarlarını belirlemede kullanılır (Demir, 2014).

d. pH ve iyon şiddeti

Radyofarmasötüğün stabilitesi için önemli bir faktördür. Radyofarmasötik insanlara verilebilmesi için izotonik ve uygun osmolaliteye sahip olmalıdır. Radyofarmasötik için ideal pH 7.4 olsa da kanın yüksek tamponlama kapasitesi bu değeri 2-9 arasında değiştirebilir (Theobald, 1994: 103-23).

2. Biyolojik Testler

Hazırlanan radyofarmasötik bakteri ve diğer organizmalardan arındırılmalı (steril), pirojen, zehirli olmamalıdır. Otoklavla mikroplardan arındırma ve zar filtrasyonu ile arındırma sağlanır. Yüksek sıcaklıkla yapıldığından, ısıya dayanıklı ilaçlar için tercih edilir. Teknesyum preparatları, işaretli proteinler ya da ^{18}F gibi yarılanma ömürleri çok kısa özellikte radyonüklidler, ısıyla bozunacaklarından arındırılma işleminde membran filtresinden geçirilirler. Membran filtrasyonu hızlı olduğundan dolayı otoklav yöntemine tercih edilir.

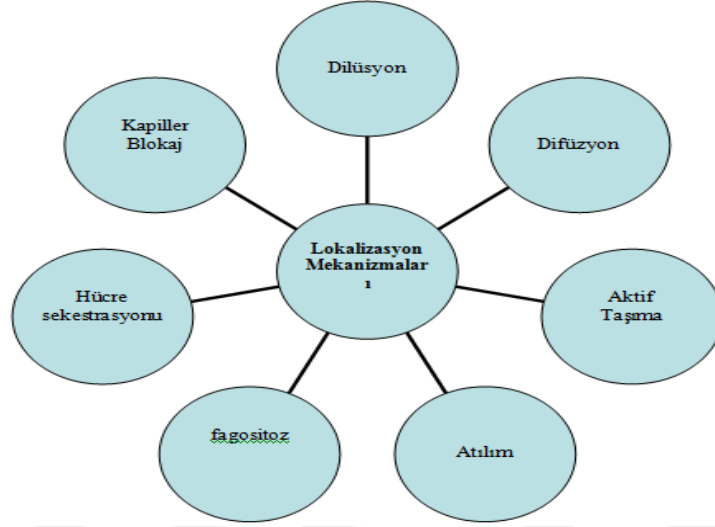
Toksik etki farmasötik bölümünde oluşur, radyonüklid bölümünde taşıyıcı olmadığından toksisite oluşmaz. Hayvan deneyleriyle; sterilite, pirojenite ve toksisite saptanır (Demir, 2014).

Biyodağılımda; deney hayvanları (fare ve sıçan) kullanılarak, radyofarmasötüğün belirlenen organda tutulum gösterip göstermeyeceği test edilir. IV olarak hazırlanmış radyofarmasötik verilip belirli periyotlarda öldürülüp, hedef ve komşu organları çıkarılarak organdaki radyoaktivite kuyu tipi gama sayıcı da enjekte edilen dozun

1/1000' i ile birlikte sayılır. Ve her organın içerdđi doz yüzdesi saptanır (Demir, 2014).

G. Lokalizasyon Mekanizmaları

Radyofarmasötiğin belli bir zamanda belli bir organda birikmesidir. Lokalizasyon mekanizmaları; dilüsyon, difüzyon, aktif transport, atılım, fagositoz, hücre sekestrasyonu ve kapiller blokajdan oluşur.



Şekil 3.14: Radyofarmasötiklerin istenilen hücrelerde tutulum göstermesini sağlayan mekanizmalar

Kaynak: (Demir, 2014)

Çizelge 3.5: Görev gereği ışınlamalar için radyoizotopların vücuda yılda alınma sınırları (ALI)

Radyoizotop	Sınıfı	Ağız yoluyla (Bq)	Solunum yoluyla (Bq)
C-11 (20.38 ay)	C	6×10^9	6×10^9
	m	2×10^9	
	d	9×10^9	
F-18 (109.77 ay)	D	9×10^8	4×10^8
	W	1×10^9	
	Y	9×10^8	
Cu-64 (12.701 saat)	D	4×10^8	2×10^8
	W	3×10^8	
	Y	3×10^8	
In-111 (2.83 gün)	D	1×10^8	5×10^7
	W	9×10^7	
Ga-67 (78.26 saat)	D	2×10^8	8×10^7
	W	1×10^8	
Y-86 (17.74 saat)	W	5×10^7	2×10^7
	Y	5×10^7	
Tc-99M (6.02 saat)	D	2×10^9	1×10^9
	W	2×10^9	
I-123 (13.2 saat)	D	2×10^8	9×10^7
I-124 (4.18 gün)	D	2×10^6	1×10^6

Kaynak: (taek.gov.tr, 2019)

c, m ve d: İşaretlenmiş Organik bileşikleri, karbonmonoksit ve karbondioksit

D,W,Y: gün, hafta, yıl

(Verilen ALI değerleri, 40 saatlik çalışma haftası esasına dayanmakla beraber, değerler Becquerel cinsindedir. Halk için ALI değerleri, verilen değerlerin, 1/10'i, 1 yaşına kadar bebekler için 1/100'i olarak uygulanır).

IV. NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Nükleer tıp, hastalıkların teşhis veya tedavisinde, radyonüklid içeren farmasötikler kullanır ve gelişmesi de tiroid kanserinin teşhis ve tedavisinde, ¹³¹I un kullanılmasıyla başlamıştır. Nükleer tıpta, hastalara verilen radyoaktif maddelerin yaydıkları ışınlar tarayıcılar ile düzlemsel ya da tomografik yöntemlerle (Gama kamera, SPECT), SPECT/CT, PET/CT gibi hibrid sistemler algılanarak işlenmesi sonucu elde edilen görüntü ile hastalıkların tanısı konur ve bu tanılara uygun tedavi işlemleri başlatılır. Bu görüntüleme yöntemleri fizyolojik değişikliklere dayandığı için tümörün varlığının ve yayılma hızının erken teşhisine olanak sağlar. Dokular ve çevresi hakkında hem fonksiyonel hem de yapısal bilgiler elde etmek için radyoaktif olarak işaretlenmiş taşıyıcılar non-invaziv tanı ajanları olarak uygulanmaktadır (Gündoğdu vd. 2018: 24-34).

Genel olarak nükleer tıp görüntüleme yöntemleri; görüntüsüz tanı uygulamaları ve görüntülü tanı uygulamaları olarak ikiye ayrılır. Görüntüsüz tanı uygulaması, belli bir dokuya (ya da organa) özgü radyofarmasötik vücuda uygulanıp, hedef bölgeye ulaştığında dışarıdan radyoaktivite sayımı yapılır. Görüntülü tanı uygulamalarında ise yine belli bir doku (ya da organa) özel radyofarmasötik vücuda uygulanır ve hedef bölgeye ulaşmasından sonra gama kameralar, SPECT, PET ve bunların CT füzyonları (SPECT/CT, PET/CT) ile görüntüleme işlemi gerçekleştirilir (Gündoğdu vd. 2018: 24-34). Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri, fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerin görüntülenmesi ile BT ve MR görüntülemeden ayrılır (Özdemir & Bedel, 2018: 145-156).

Nükleer tıptaki görüntüleme yöntemlerinden biri olan sintigrafik görüntülemede (emisyon görüntüleme), ağız ya da damar yoluyla vücuda verilen radyofarmasötiklerden yayılan gama ışınları, özel deteksiyon sistemleri ile belirlenerek görüntü oluşumunu sağlarlar. Bu görüntüleme sisteminde vücut içindeki radyoaktivite dışarıdan kontrol edilemez şekilde bozunur (Akkaş, 2013).

Yarı ömürleri bellidir yani vücut içinde bozunum süresini tahmin edebilssek de bu radyonüklidin içindeki tek bir atom için geçerli olduğundan tamamının ne zaman

bozulacağı olasılık dahilindedir. Radyolojide kullanılan ve x-ışını ile yapılan transmisyon görüntüleme ile karşılaştırılırsa, ışın tüpü kontrollü olarak açılıp kapanabilmekte ve yüksek çözünürlükte görüntüler sağlayabilecek ölçüde anlık olarak fazla radyasyon verilebildiği için daha avantajlıdır (Nişli, 2010).

Bozunma türü, enerji, yarı ömür ve kimyasal özellikler yönünden her radyonüklidi nükleer tıbbı uyarlamak zordur. Görüntüleme amaçlı radyonüklidlerin, dedeksiyon sistemleriyle saptanma, uygun enerji aralığında gama ışını yayma gibi özelliklere sahip olması gerekir. Görüntüleme amaçlı kullanılan radyonüklidlerin, hastaya ve etrafına verilecek radyasyon dozu yönünden yarı ömrünün fazla uzun olmaması fakat vücutta dağılabilmesi ve görüntüleme yapmayı sağlayacak kadar uzun yarı ömrü olmalıdır. Ayrıca sürekli kendiliğinden bozulduğundan bulundurma açısından kolay değildir (Ertay, 2019: 1-9).

Bu bölümde görüntüleme sistemlerinin tarihsel gelişiminden bahsedilmiştir. Dedeksiyon sistemlerinin gelişmesiyle birlikte görüntüleme cihazları ortaya çıkmıştır.

A. Dedeksiyon Sistemleri

Detektörler, içinden geçen radyasyonun enerjisinin hepsini veya bir kısmını elektrik sinyaline dönüştüren cihazlardır. Görüntüleme ve ölçme cihazlarının bir kısmı parçacıkların yüklerinden yararlanırken (Fotoğraf yöntemi, Wilson sis odası yöntemi, sintilasyon sayıcıları), diğer kısmı ise yüklerin toplanması ilkesinden yararlanır (İyon odaları, Orantılı sayıcılar, Geiger Müller sayıcıları). Nükleer tıpta dedeksiyon sistemleri; iyonizasyon detektörleri (iyon odaları, orantılı sayıcılar, Geiger-Müller sayıcılar) ve uyarma Detektörleri olmak üzere iki kısma ayırabiliriz (Demir, 2014).

1. Gaz Dolu Detektörler (İyonizasyon Detektörleri)

Radyasyona, iyonlaştırma sonucu indüklenen akım vasıtasıyla cevap verirler. Normal koşullarda gaz yalıtkan olduğundan elektrotlar arasında yük hareketi veya elektrik akımı olamaz. Fakat gazdan geçen radyasyon gaz atomlarını iyonlaştırdığından, hem gelen radyasyonun neden olduğu doğrudan iyonizasyon, hem de birincil iyonizasyonla açığa çıkan hızlı elektronların (delta ışınları) sebep olduğu ikincil elektronlar söz konusudur.

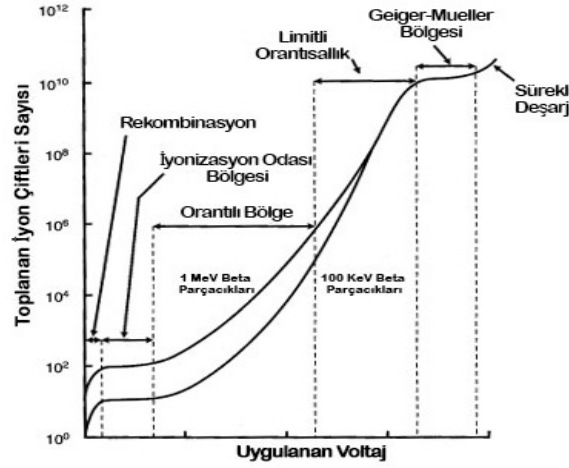
Silindirik bir kaba helyum, argon, hava gibi yüksek basınçta ki gazlardan doldurulmuştur. Ve doldurulan gaz anot ve katot elektrotları arasında sıkıştırılır ve birbirinin tersi olan bu elektrotlar arasında magnetik alan oluşturulur. İyonlaştırıcı radyasyon gaz molekülleriyle etkileşime girer ve gazı iyonlarına ayırır. Pozitif iyonlar katoda negatif iyonlar anoda toplanarak zıt kutuplar arasında iyonizasyon akımı oluşur ve oluşan bu akımın şiddeti gelen radyasyonun şiddetiyle orantılıdır. İyon odaları, orantılı sayıcılar, Geiger-Müller sayıcıları bilinen iyonizasyon Detektörleridir.

Gazlı iyonizasyon cihazlarının; iyon odası bölgesi, orantılı bölge, sınırlı orantılı bölge, Geiger-Müller bölgesi ve sürekli deşarj bölgesi olmak üzere beş voltaj bölgesi vardır (Demir, 2014).

İyon Odalı Sayıcılarda; iyon odaları alçak radyasyon şiddetine duyarlı olmasa da yüksek doz şiddetlerini ölçmede gayet kullanışlıdır. Çeşitli radyasyonları ayırt edemezler. 60-300 volt çalışma aralığında etkilidir ve gaz olarak genellikle atmosfer basıncında hava kullanılır (taek.gov.tr, 2019). Gaz amplikasyonu olmadan, radyasyonun oluşturduğu iyonizasyonu ölçerler (Demir, 2014).

Orantılı sayıcılarda; düşük enerjili X ve γ ışınları, α parçacıklarının ölçümü (iyon odasına açılan mikalardan yapıli ince pencereyle) yapıılır (IAEA, 2009). 1500-4000 volt arası çalışma voltajları bulunur (Demir, 2014).

Alfa ve beta ışınlarını tek tek saymak ve enerjilerini belirlemek mümkündür. Ayrıca çeşitli ışınlar içinden belli enerjide olanları seçerek saymak da mümkün olan detektörlerdendir. En çok tercih edilenler; dipten pencereli olanları ve penceresiz gaz akımlı orantılı sayıcılardır (Demir, 2014).



Şekil 4.1: Uygulanan voltaja göre toplanan iyon çiftleri sayısı

Kaynak: (biologydiscussion.com, 2019)

Geiger-Müller Sayıcılarında; klinik olarak nükleer tıp bölümlerinde, radyasyon varlığının kontrolü ve şiddetinin ölçülmesi gibi kullanım alanları vardır. 1928'de Geiger ve Müller tarafından geliştirilmiştir. Radyoaktif bulaşma tespiti ve bulaşmanın temizlenmesinden sonraki radyasyon kontrolü gibi olgularda da tercih edilir. Öteki Detektörlere göre daha ucuz ve dayanıklıdır (Demir, 2014).

Sayıcı, 900-1300 volt çalışma aralığında etki gösterir. Fazla iyonlaşmayan yüklü parçacıklar ve enerjisi düşük X ve γ ışınları bu sayıcıda ölçülebilir. Bu sayıcıyla parçacık enerjisini ölçemeyiz ve parçacıkların türlerini ayıramayız. Gama ışınlarını saymak için ise odanın önüne beta parçacıklarını tutan bir zırh koyarız.

2. Yarı İletken Detektörler

Gama ışınını detekte eder ve görüntülemesini sağlar. Enerji rezolüsyonu ve uzaysal ayırma gücü çok iyi olması avantajlı kılar. Çok düşük sıcaklıkta işleyen Germanyum en iyi enerji ayırma gücüne sahip yarı iletken detektör materyalidir. Nükleer tıptaki NaI (Tl) sintilasyon Detektörlerinin alternatifi olarak kullanılması, radyofarmasötiklerin daha az kullanılıp daha kısa zamanda daha kaliteli sintigrafik görüntüler elde edilmesine olanak sağlar. Germanyum (Ge), Civa İyodür (HgI), Kadmiyum Tellur (CdTe), Kadmiyum Çinko Tellur (CdZnTe) önemli yarı iletkenlerdendir. Yarı iletken detektörlerin gama sintilasyon kristalinden çok daha fazla avantajlı olması gama kameralarda da kullanılmasını başlatmıştır.

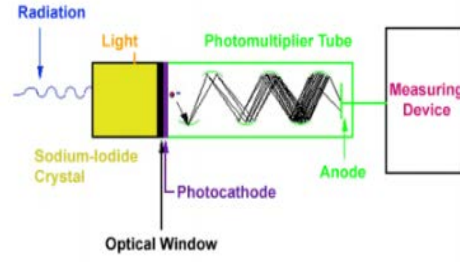
3. Sintilasyon Detektörleri

Gazlı Detektörler pek çok durumda yetersiz olup örneğin; fotonlar için, özellikle gama ışınları için yoğunlukları düşük olan olduğundan yeterli etkileşmeyi sağlayamazlar ve bundan dolayı verimleri düşüktür. Aynı zamanda iyonların düşük sürüklenme hızı ve sinyal çıkış zamanının uzun olması, gaz Detektörlerin radyasyonların hızlı sayılmasını engeller. Bunların üstesinden gelebilmek için etkileşme hacminin daha yoğun malzemelerden oluştuğu Detektörleri kullanmak uygundur.

Aktif hacmin katı olduğu Detektörlerde, atom yoğunluğunun büyük olması nedeniyle, etkileşme oranı yüksek ve foton ya da parçacıkların erimi küçük olduğundan radyasyonun etkileşme yapmadan Detektör hacminin dışına çıkması düşük ihtimal dahilindedir. Böylelikle elektromanyetik radyasyonlar yüksek verim ve hassasiyetle ölçülebilir. Ayrıca akım sinyali daha kısa sürede elde edilebilir (Demir, 2014). Yüksek enerjili radyasyonu yakındaki görünür ışığa çevirebilen malzeme sintilatördür. Kullanım alanları genellikle; tıbbi teşhis, yüksek enerji fiziği ve jeofiziksel araştırmalarda detektör olarak faydalanılabilir ve bunun yanı sıra gaz, sıvı veya katı, organik veya inorganik (cam, tek kristal, seramik) olabilir (web.stanford.edu, 2019).

Elektrona enerji verildiğinde, bu enerji onu ortamdaki konumundan koparmaya yetmediğinde uyarılan elektron, tekrar eski haline döner ve bu esnada görünür ışık yayınlar. Bu ışık PMT ile toplanıp voltaj atması (puls) haline çevirir. Oluşan atmanın büyüklüğü radyasyonun enerjisine bağlıdır (orantılı).

Organik, inorganik ve gaz sintilasyon Detektörleri olarak 3 gruba ayrılır. İnorganik sintilatörler katı kristal formunda, organik sintilatörler sıvı formda bulunur (Demir, 2014). Sintilasyon Detektörleri sayım ve enerji ayrımı yapmamızı sağlar. Sintilasyon Detektörlerinde PMT ve kullanılan fosfor değiştirilip; alfa, beta, düşük enerjili X ve γ radyasyonlarını da detekte edebiliriz.



Şekil 4.2: Sintilasyon detektörü yapısı

Kaynak: (nukleertipseminerleri.org, 2019)

Özellik	Geiger Müller	İyon Odalı	Sintilasyon	Orantılı Sayaç	Yarıiletken
Radyasyon Tipi	α , γ , β ve x ışınları	α , γ , β ve x ışınları	α , γ , β , nötron ve x ışınları	α , γ , β , nötron ve x ışınları	α , γ , β ve x ışınları
Ortam	gaz	gaz	Sıvı, katı ve gaz	gaz	katı
Resolving Time	10^{-4}	10^{-4}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-9}
Kullanım alanları	<ul style="list-style-type: none"> Düşük şiddetteki radyasyon alanlarında Alan monitörü Personel elektronik dozimetre Düşük seviye kontaminasyon kontrolü 	<ul style="list-style-type: none"> Orta ve yüksek şiddetteki radyasyon alanlarında Alan monitörü 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük seviye kontaminasyon kontrolü Trityum için LSC 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük seviye kontaminasyon kontrolü Nötron ölçümlerinde 	<ul style="list-style-type: none"> Laboratuvar Bazı alan uygulamalarında
Avantajları	<ul style="list-style-type: none"> Çıkış sinyali büyük Yeterli seviyede hassasiyet Ucuz ve dayanıklı 	<ul style="list-style-type: none"> Enerji bağımlılığı düşük Kullanması kolay 	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek hassasiyet Hızlı cevap İyi enerji çözünürlüğü 	<ul style="list-style-type: none"> Hızlı cevap 	<ul style="list-style-type: none"> Çok iyi enerji çözünürlüğü Çok küçük ölü zaman
Dezavantajları	<ul style="list-style-type: none"> Büyük ölü zaman Enerji bağımlılığı 	<ul style="list-style-type: none"> cevap verme süresi uzun Düşük hassasiyet 	<ul style="list-style-type: none"> Kırılgan Pahalı 	<ul style="list-style-type: none"> Stabil yüksek voltaj kaynağı gereksinimi 	<ul style="list-style-type: none"> büyük miktarda çıkış sinyalinin yükseltilmesine ihtiyaç var

Şekil 4.3: Detektörler ve özellikleri

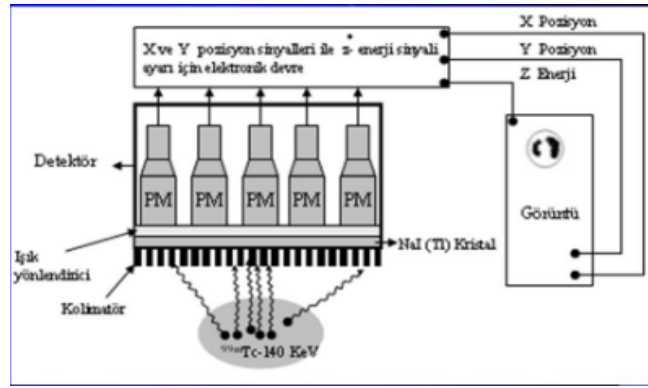
Kaynak: (Taşçı vd. 2003: 137-48)

B. Gama Kameralar

Gama kameranın temel bileşenleri; kolimatörler, NaI(Tl) kristali, optik geçirgen tabaka, foton çoğaltıcı tüp, pozisyonlayıcı mantık devresi, puls yükseklik analizörü, görüntü kayıt birimleridir (Demir, 2014).

Detektör elementleri NaI (Tl) kristali olup, bu kristaller genelde dikdörtgen veya daire şeklinde olurlar. Kristalin çapı 30-50 cm, kalınlığı 6.5 mm veya 9.5 mm olup, ince kristaller nispeten düşük enerjili radyonüklid deteksiyonu içindir. PMT ler ise kristale ışık absorpsiyonu yapmayan optik jel ile bağlanmıştır. PMT ile kristal arasında ise ışık yönlendirici tabaka bulunmaktadır. Sintilasyon kristalleri, gama ışını ile etkileştiklerinde görülebilir ışık oluşumunu sağlarlar.

Organdan yayılan gama ışınları, kolimatör aracılığıyla NaI (Tl) kristaline düşürülür. Kolimatör, görüntü alanına girmesi istenmeyen fotonları durdurabilir. Kristal, üzerine düşen fotonları durdurarak enerjileri ile orantılı parıldama fotonları yayınlar. Işık yönlendirici tabaka ile sintilasyon fotonları foton çoğaltıcı tüplerin girişinde bulunan fotokatoda çarptırılıp elektron kopmasına sebebiyet verirler. Kopan elektronlar ise foton çoğaltıcı tüpler içinde bulunan dinodlar ile hızlandırılır ve çoğaltılırlar. Çoğalan elektronlar foton çoğaltıcı tüpün çıkışındaki anotta toplanır, yani organdan yayılan gama fotonları kristalde sintilasyon fotonlarına, foton çoğaltıcı tüpler ile de elektrik sinyallerine (X, Y ve Z boyutunda sinyaller) dönüşmüş olur. X, Y ve Z sinyalleri çeşitli elektronik ünitelerde şekillendirilerek sonrasında katod ışın tüpünde görüntüye çevrilirler. Daha sonra bu görüntüler bilgisayara aktarılır.



Şekil 4.4: Gama kamera sistem bileşenleri

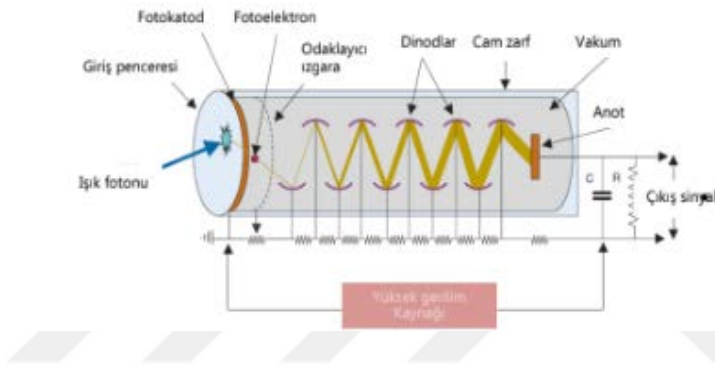
Kaynak: (slideplayer.biz.tr, 2019)

Kolimatör; hastadan yayınlanan gama ışınları her yönde yayınlanacağından bu yönleri karışık ışınların sintilasyon Detektörlerine çarptıklarında NaI(Tl) içerisindeki etkilerinin düzgün ve doğru olarak ölçülmemesi görüntüde sorun teşkil eder. Gama ışınları bu sebeple kolimatör denen delikli plakalı düzenekler ile detektöre yönlendirilip, Detektör üzerine sadece ilgilenilen organdan gelen gama ışınlarının düşmesi sağlanır. Kolimatörler, aynı zamanda da Compton saçılmasına uğrayan gama ışınlarının absorbe edilmesini de sağlayıp, bunun yanında görüntü netliğini arttırarak, görüntü kalitesini iyileştirirler (Kapucu & Akdemir, 2003: 6-12).

Kolimatörler, sıcak kurşun (Mikro-döküm) veya katlanır kurşun folyo (Mikro-linear) dökümden oluşan binlerce hassas hizalanmış delikten oluşur. Pinhol ve çok kanallı kolimatörler olmak üzere 2 çeşidi vardır.

Foton Çoğaltıcı Tüpler; foto algılayıcılarıdır ve bir foto katot ile dinottan oluşur. Temelde sintilasyon fotonu PMT nin foto katoduna çarparak elektron koparmasına ve foto elektron yaymasına neden olur. Foto elektronlar ilk dinot üzerine odaklandırılarak çoğaltılır ve elektron seli elde edilir ve yükseltilmiş sinyal daha sonra anotta toplanarak ve ölçüm devrelerine iletilip elektrik sinyali elde edilir (web.stanford.edu, 2019).

Elektronlar foto katottan fırlayıp birinci dinoda, birinci dinottan yeni elektronlar koparıp ikinci dinoda ve böylece (dinodlara uygulanan yüksek voltajla) elektronların sayıları baya çoğalmış ve hızları da artmış hale gelir ve tüp çıkışındaki anotta toplanarak burada bir sel oluşturup elektrik akımına dönüşür (Demir, 2014).



Şekil 4.5: Foton çoğaltıcı tübün yapısı

Kaynak: (sciencedirect.com, 2019)

NaI (Tl) Kristali; nükleer tıpta yaygın kullanımı onu önemli hale getirmiştir. Gama kameralar için 30-50 cm çap, 1.25 cm kalınlıkta kullanılırlar. X ve γ ışınlarını iyi absorblar. Kristal içinde absorbladığı radyasyon enerjisiyle orantılı sintilasyon çıkardığından enerji seçimi çalışmalarında da kullanılabilir. Fiyatının pahalı olması, kolayca kırılabilir olması (mekanik ve termal darbelere karşı), hidroskopik olması dezavantajlarındandır.

Elektronik Üniteler; ön şiddetlendirici, şiddetlendiriciler, Puls Yükseklik Analizörü, Sayıcı ve Zamanlayıcı Üniteler olmak üzere 4 çeşittir.

C. SPECT

1917' de cihazın ilk temeli, J. Radon tarafından yayınlanan bir yazı ile ortaya atılmıştır, 1922' de ise X-ışını tüpü hasta etrafında döndürülerek tomografik görüntüleme yapılıyordu ama bilgisayarlı tomografi henüz kullanılmadığından elde

edilen üç boyutlu görüntüler anlamlandırılmamıştır. 1960'ların başında gama kameraların klinikte kullanılmaya başlamasıyla iki boyutta görüntüler elde edilse de, üç boyutlu görüntülere ihtiyaç duyuluyordu (Bor, 2009).

SPECT tomografik bir görüntüleme yöntemi olduğu için; düzlemsel ve tüm vücut tarama gibi diğer sintigrafik görüntüleme yöntemlerinden ayrılır. Tek foton yayılımı yapan ^{133}Xe , ^{123}I ve ^{99m}Tc ile işaretlenmiş radyofarmasötikler kullanılır (Kapucu & Akdemir, 2003: 6-12).

Emisyon tomografisi, spesifik radyofarmasötikler kullanılarak hücre metabolizması/çoğalması, enzim reaksiyonları, ligand-reseptör etkileşimleri gibi pek çok moleküler, metabolik ve fonksiyonel olayların *in vivo* olarak incelenmesine imkan tanır. Hastalıkların temelinin araştırılmasında ve potansiyel tedavi metodlarının geliştirilmesinde avantaj sahibidir. Nörolojiden, onkoloji ve kardiyolojiye kadar kullanım alanları mevcuttur. Elementlerin pikomolar düzeyde konsantrasyonlarını tespit edebilmeleri, moleküler görüntüleme için en uygun modalite haline getirmiştir ve görüntüleme radyoaktif işaretleyiciler kullanılmaktadır. Bu işaretleyicilerin bir kısmı ^{11}C , ^{15}O gibi biyoaktif molekül ve ilaçları oluşturan temel elementlerin radyoizotopu, bir kısmı da ^{18}F , ^{123}I , ^{99m}Tc gibi hücre içinde çeşitli mekanizmalara katılabilen yapısal olmayan elementlerin izotopudur. SPECT sistemleri radyoizotoplardan yayılan gama ışınlarını detekte ederek, organizma içerisindeki dağılımları belirlenip üç farklı uzaysal düzlemde görüntüler elde edilir (Karaçavuş, 2019: 23-29).

SPECT yönteminde, 2 boyutlu görüntülerin her setinden 3 boyutlu görüntüler alınır. Bu işlemde sintilasyon kamerası hasta etrafında dönerken her bir dönüş açısında veri toplayarak ve bu veri toplama işi tüm açılarda veri toplanması bitene kadar devam eder. Her bir görüş açısından alınan veriler bilgisayarın hafızasında saklanır ve bilgisayardaki rekonstrüksiyon programıyla görüntü yeniden elde edilir ve bu görüntüden istenilen kesitlerde tomografik dilimler alınıp klinik yoruma gidilir. Geri projeksiyon ve iteratif rekonstrüksiyon en genel rekonstrüksiyon yöntemleri olarak bilinir (Demir, 2014).

.SPECT sistemlerinde son gelişmeler, sistem veriminde ve görüntü rezolüsyonunda artışı hedeflediğinden, kardiyak CZT gama kameralar artık daha fazla merkezde tercih edilir hale gelmeye başlamıştır. CZT detektör gama foton

enerjisini direkt olarak elektrik sinyaline dönüştüren bir yarı iletkenidir. Daha iyi uzaysal rezolüsyon ve hassasiyet sağlayarak, radyofarmasötik dozunda azalma ve/veya çekim süresinde kısalma sağlar. Cihazın geometrisinin detektörler dönme-sizim tüm yönlerden gelen sayımların eş zamanlı deteksiyonunu sağlaması en avantajlı yönlerindedir. Yeni kristallerin enerji rezolüsyonunun fazla olması (böylece enerji penceresi daha dar çalışabildiğinden saçılmalar azalır), görüntü rezolüsyonunda iki kata kadar artış sağlamaktadır. Yüksek enerji rezolüsyonuna sahip olması ayrıca, ^{201}Tl - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gibi dual izotop çalışmalarında eşzamanlı görüntüleme yapmasına olanak sağlar (Özdemir & Bedel, 2018: 145-156).

SPECT-BT sistemlerinde; fonksiyonel ve anatomik hasta verisini tek bir görüntüde yakalama özelliğinin yanı sıra iki ayrı gantryde (SPECT VE BT) birleştirilmiştir. Öndeki gantry SPECT, arkada ki BT olup hastanın üzerindeki aktivite BT görüntülerini değiştirmeyeceğinden istenilirse önce BT de alınabilir. Her iki çekim ayrı olarak bilgisayar hafızasına kaydedilerek, BT görüntülerinden elde edilmiş atenuasyon düzeltme katsayısı SPECT görüntüsüne uygulanıp, düzeltilmiş görüntüler üst üste bindirilip (füzyon) görüntüleme sağlanır (Demir, 2014).



Şekil 4.6: SPECT-BT cihazı

Kaynak: pozitronltd.com.tr

Aktif hastalık şüphesi veya bilinen yapısal patolojisi olan hastalarda hastalığın yayılımını tespit etme, medikal tedavi, cerrahi tedavi, radyasyon tedavisi (internal, eksternal) planlamada ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bu modaliteden yararlanılabilir. Radyasyon tedavisi planlamasında verilebilecek etkin dozun belirlenmesi ve radyoembolizasyon tedavisi sonrası olabilecek yan etkileri en az düzeye indirme imkanı verir. Bunun yanında kemik enfeksiyonu nedeniyle kemik sintigrafisi çekilen hastalarda, düzlemsel görüntülerde izlenen aktivite tutulumlarının,

tam yerleşimlerini gösterip kemik dokunun protezin yumuşak dokudan ayrımına yardımcı olur (Özgüven & Öneş, 2016: 31-36).

D. PET

Nükleer tıpta, 511 KeV enerjili yok olma fotonlarının deteksiyonu prensibine dayanan modern görüntüleme tekniği olmasının yanında, klinisyenler için diğer görüntüleme tekniklerine göre çok daha iyidir. Vücuttaki biyolojik bir fonksiyonun moleküler görüntülemesi alındığından ötürü görüntülerin hassasiyeti diğer görüntüleme teknikleriyle karşılaştırılacak olursa daha fazladır. Görüntüleme için kullanılan radyofarmasötiklerin hedef organda maksimum düzeyde, diğer organlarda minimum düzeyde tutulması istenilen sonuçlardandır. PET görüntüleri yorumlanması, bilgisayarlı tomografi görüntüleriyle olduğu için aynı kesite ait PET ve BT görüntüleri üst üste bindirilip görüntüleme tamamlanır. Vücuda pozitif yüklü beta ışını yayan radyofarmasötikler verilip, bu radyofarmasötikler bozulduklarında β^+ salınımı yapar (Demir, 2015: 146-53).

PET in Fiziksel Yorumu; pozitron yolu üstündeki elektrona çarptığında, kütlelerin enerjide dönüşümüyle çarpışan kütleler yok olup, 511 KeV enerjide iki yok olma fotonu birbiriyle 180^0 açıyla zıt yönlerde salınırlar. Olayın adı yok olma, meydana gelen fotonlar ise yok olma fotonlarıdır. PET de bu fotonlar detekte edilir (Demir, 2014).

E. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Teknik olarak, vücuda manyetik alanda radyo frekans yollayıp geri gelen sinyallerin algılanmasına dayalı görüntüleme yöntemidir. Yumuşak dokularda, beyin ve sinir sistemi görüntüleme oldukça etkili bir yöntemdir. Radyo frekans dalgaları iyonize radyasyon olmadığından, radyasyon dozu sebebiyle de avantajlı yapıdadır. BT de görüntü oluşturulmasında veri kaynağı; dokuların X ışınını tutma oranı olarak tek bir nicelik varken, MR da hidrojen atomundaki protondur. İncelenecek bölgeyi güçlü bir manyetik alan içerisine koyup aynı frekansta radyofrekans dalgaları yollayarak hidrojen çekirdeklerindeki protonlardan sinyal elde edilebilir. Radyofrekans dalgaları kapatıldığında protonlar verilmiş olan enerjilerini kaybedip ilk hallerine gelip, kaybedilen bu enerji MR cihazındaki alıcılar tarafından algılanıp görüntüye çevrilir (Demir, 2014).

Manyetik Rezonansın Fiziksel Prensibi; Protonlar spin hareketi yaptıklarında çevrelerinde doğal olarak manyetik alan oluşturur, fakat genellikle çekirdeklerde (çift sayıda buldukları için) birbirlerinin spin hareketini sıfırlarlar. Fakat hidrojen 1 protona sahip olduğundan (en güçlü manyetik dipol hareketi sağlar) doğal manyetik alan oluşturabilir ve bu yüzden hidrojen MRG de sinyal kaynağıdır.

Protonlar manyetik alana konulursa paralel ve anti paralel dizilim gösterip, bir yandan da kendi eksenleri etrafında dönmeye devam edip, kuvvetin döndürücü etkisi olan manyetik moment etkisinde salınım hareketi (topaç hareketi gibi hem kendi eksenini etrafında hem de bir ana eksen etrafında dönme) yaparlar. Salınım hareketi manyetik alanın gücüne bağlı değişir. Fakat sinyal gönderme işlemi protonların salınım hareketi ile değil manyetik alanda radyo frekans etkisine bırakılmaları ile olur. Bileşke manyetik vektör (paralel dizilim- anti paralel dizilim), radyo frekans sinyaliyle, B_0 ana manyetik alan eksenine 90° lik açı yapıp yan yatarak dönmeye devam eder. Radyo frekans sinyali kesildiğinde ise protonlar dikey yönde manyetik harekete devam ederek rezonansa girer ve dışarıya manyetik rezonans (bir sistemin bazı frekanslarda diğerlerine nazaran daha büyük genliklerde salınması eğilimi) sinyalleri verir, sinyaller ise alıcı sargılarla tespit edilip alternatif akıma çevrilip alternatif akım sinyalleri de elektronik devrelerle işlenip bilgisayar ile görüntüye çevrilmiş olur.

Sargılar; radyo frekans sinyalinin verilmesini ve uyarılmış olan protonlardan gelen sinyallerin kaydedilmesini sağlar (Demir, 2014).

F. PET/MRG Yöntemi

PET/MR ünitesinde anihilasyon fotonlarının ilk etkileştiği yer sintilasyon kristalidir (LSO ve LYSO sintilatörleri). Yok olma fotonları sintilatöre çarptığında sintilasyona dönüşerek dışarı çıkarlar. Çıktıkları yerde APD veya SiPM detektörleri (MR'in manyetizmasından etkilenmezler) vardır. Bu Detektörler sayesinde sintilasyonlar ölçülüp elektrik sinyaline dönüştürülürler. Elektronik sinyaller de elektronik devrelerde görüntüye çevrilir (Demir, 2017: 5-11).

Bu görüntüleme yöntemiyle, beyinde nörolojik hastalıkların neden olduğu yapısal ve işlevsel değişiklikler eş zamanlı olarak incelenebilir olması avantaj sağlar. Bu yöntemle epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar ve beyin tümörlerinin yanı sıra diğer birçok nörolojik hastalıklarda da başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Nükleer tıpta tanısal görüntüleme alanında yeni sayılan PET/MRG cihazlarıyla; klinikte ilk beyin görüntülemesi yapılmıştır (2007). Bu görüntüleme sisteminde kazanılan tecrübeler nörolojik uygulamaların, bu cihazların kullanılmasında en öncelikli alan olduğunu düşündürüyor. PET/ BT cihazına göre beyin anatomik yapılarının daha yüksek çözünürlük ve yumuşak doku kontrastı ile daha ayrıntılı incelenebilmesi bu açıdan daha avantajlı bir yöntem haline getirmiştir. Klinik araştırmalarda, çeşitli PET radyofarmasötikleri ve MRG yöntemleri ile beyinde farklı işlevsel ve biyokimyasal süreçlerin eş zamanlı olarak değerlendirilebilmesine olanak verir. Bu da cihazın, hastalıkların pato fizyolojilerinin araştırılması ve bu bulguların klinik uygulamaya aktarılması bakımından elverişlidir (Akdemir vd. 2017: 52-58).

MR görüntülemenin yüksek yumuşak doku kontrastı, yüksek uzaysal çözünürlük ve multi parametrik görüntüleme (hücrel yoğunluk, perfüzyon ve kontrastlama paternleri vb.) özellikleri ile PET görüntülemenin farklı biyolojik süreçlerle ilişkili moleküler verilerini beraber yorumlanmasına imkan verir. MR ın BT ye göre yüksek yumuşak doku kontrastının iyi olmasından dolayı; özellikle beyin, baş-boyun, pelvis ve intramedüller alanların klinik değerlendirilmesinde PET/MR ı avantajlı hale getirir. PET/BT görüntülemeye göre hastanın aldığı iyonize radyasyon dozunu yaklaşık %70-80 seviyesinde indirmektedir (Atay, 2017: 1-4).

G. Bilgisayarlı Tomografi(BT)

X ışınlarının dokulardan geçişi esnasında zayıflaması özelliğiyle vokselden (volüm elementi) elde edilen verilerle tomografik ve üç boyutlu görüntüler alınan görüntüleme yöntemidir (Karaçavuş, 2019: 23-29).

Kesit düzlemindeki her noktanın x-ışınını zayıflatma değerini bilmek lazımdır. Bu değerler, kesit düzleminin çepeçevre her yönünden x-ışını geçirilerek yapılan çok sayıdaki ölçümün güçlü bilgisayarlarla işlenmesi ile bulunur ve bu sayısal değerler, karşılığı olan gri tonlarla boyanarak kesit görüntüleri elde edilir (medikalfizik.net, 2019).

Konvansiyel sistemlerden farklı olarak görüntüler üst üste binmez, yüksek dozda radyasyon verse de yüksek kontrast ve ayırma gücüne sahiptir. BT nin ilk zamanlarda tek bir kesit için 5 dakika gibi bir zaman gerektirmesi beyin tomografisine elverişli hale getirmiş olsa bile, bilgisayar teknolojisi geliştikçe yeni nesil BT cihazları geliştirilmiştir. Yeni nesil BT cihazları; birinci nesil BT cihazları,

ikinci nesil BT cihazları, üçüncü nesil BT cihazları, dördüncü nesil BT cihazları ve beşinci nesil BT cihazlarından oluşur. Dördüncü ve beşinci nesil cihazlar son teknolojiye yapıldıklarından daha kısa zamanda daha iyi ve doğru sonuçlar verir. Dördüncü nesil BT cihazı, gantry açıklığı boyunca dizili çok sayıda hareketsiz Detektöre sahiptir. Hasta hareketsiz ve X ışını tüpü hasta etrafında döner ve x-ışını tüpünün 360⁰ lik bir tam dönüşü 1-2 sn civarındadır. Beşinci nesil BT cihazlarında ise Detektör ve X-ışını kaynağı sabit, elektron demeti elektron tabancasından çıkarak sistem içinde hızlandırılır, odaklayıcı koiller ile saptırılarak hastanın etrafında dönen anoda düşürülür. Anoda düşen elektronlar, x-ışınlarının çıkmasını sağlar (fan-beam şeklinde). Hareketli organların (kalp, akciğer vs.) görüntülenmesi amaçlanmıştır (Demir, 2014).

Farklı açılardan çekilen röntgen görüntülerini birleştirilip kemik, damar ve yumuşak dokuların kesit görüntülerini oluşturur. Kemik kırıkları, bozuklukları, kemik tümörlerinin teşhisinde; iç organlardaki yaralanmalar ve iç kanamaların belirlenmesinde; tümör, enfeksiyon veya kan pıhtısının vücuttaki lokalizasyonunun belirlenmesinde; ameliyat, biyopsi veya radyasyon tedavilerinin planlanmasında; kanser, kalp hastalığı, akciğer nodülleri ve karaciğer kitleleri gibi hastalıkları belirlenmesinde; kemik direncinin ölçülmesi, kanser evresinin belirlenmesinde, böbrek ve mesane taşları; ülseratif kolit ve sinüzit gibi enflamatuvar hastalıkların belirlenmesinde kullanılan görüntüleme yöntemidir. Hastaya ağız ya da damar yoluyla iyot veya baryum gibi ilaçlı madde verilip BT alınır (Demir, 2014).

Teknolojik gelişmelerle birlikte elde edilen hacimsel görüntülerle BT nin tek düzlem sınırlılığı ortadan kaldırıp, istenilen düzlemde yüksek rezolüsyonlu görüntülere olanak sağlamıştır. Farklı gösterim teknikleriyle vasküler hastalıkların tespiti, baş-boyun bölgesindeki tümörlerin besleyici damarları, vasküler yapılar ve çevre anatomik oluşumlarla olan ilişkileri rahatlıkla ortaya konulabilmektedir. Tarama sırasında radyasyon her yere yayılır ve fazla radyasyon dozuna maruz kalınır. Literatürde röntgen tüpü ve kolimatörden ikincil radyasyona karşı koruma sağlayacak açıklık tipi radyasyon düzenleyici geliştirilmiştir (Koo & Kong, 2019: 373-86).

H. PET/BT

PET görüntülerinde sintigrafik ayırım ve atenüasyon düzeltiminde BT görüntüleri devreye girer. PET görüntülerinin kalitesi ve lezyon ayırımı; LSO (Lutesyum Silikat Oksit) ve LYSO (Lutesyum Yitrium Silikat Oksit) detektör materyalli cihazlara Time of Flight teknolojisinin eklenmesiyle iyileşmiştir (Demir, 2015: 146-53).

Tüm vücut için metabolik ve moleküler düzeyde görüntüleme sağlar, milimetrik büyüklüğe sahip kanserli bölgeleri dahi teşhis edebilir. PET; dokuların kanlanmasını, metabolizmasını ve canlılığını yansıtan üç boyutlu görüntüleme yöntemidir. PET-CT yöntemi; genel olarak onkolojik hastalıklarda kullanılmakta olup, kanserin ilk teşhisi, evrelemesi, yaygınlığının tespiti, tedaviye cevabın değerlendirilmesi, tedavinin verileceği canlı kanser hücrelerinin yoğunluğunun belirlenmesini sağlar (Demir, 2014).





V. ÇARPIŞTIRICILARIN HIZLANDIRICI FİZİĞİ

A. Işınlılık

N_{exp} (olayların sayısı), tesir kesiti σ_{exp} nin ve ani ışınlılığın (L) zaman üzerinden integralinin ürünüdür.

$$N_{\text{exp}} = \sigma_{\text{exp}} \times \int L(t) dt \quad (\text{Denklem 5.1})$$

Yeni nesil hızlandırıcıların hepsinde ışınlar, demet halinde kullanılır. İki ışın demeti içeren n_1 ve n_2 parçacıklarını f_{coll} frekansıyla kafa kafaya çarpıştırdığımız da, geometrik ışınlılık;

$$L = f_{\text{coll}} \frac{n_1 n_2}{4\pi \sigma_x \sigma_y} \quad (\text{Denklem 5.2})$$

σ_x ve σ_y ; düşeyde ve yatayda rms enine ışın demetinin boyutlarını karakterize eder,

$$\varepsilon_x = \frac{\sigma_x^2}{\beta_x} \quad (\text{Denklem 5.3})$$

İfade de yerine yazılırsa;

$$L = f \frac{n_1 n_2}{4\pi \sqrt{\varepsilon_x \beta_x' \varepsilon_y \beta_y'}} F \quad (\text{Denklem 5.4})$$

Burada $F < 1$ olmak üzere; hesabı değiştirmeyen hafif etkileri (çapraz geçiş açıları, faz faktörleri, yakalama etkileri... vb.) içeren bir katsayıdır. β' , etkileşim noktasındaki genlik değeri olarak tanımlanır (Tanabashi vd. 2018).

Işınlılık, çarpıştırıcının bir saniyede 1 cm^2 alanda etkileşen parçacık sayısını verir ve aynı zamanda çarpıştırıcının performansını belirleyen parametrelerden biridir. Doğrusal olmayan (incoherent) süreçler, dinamik odaklama vb. parametrelerin ışınlılıkta etkisi vardır. 10^{32} - 10^{33} parlaklık aralığı, çeşitli fizik hedefleri için amaçlanmıştır.

B. Orta Enerjilerde Durdurma Gücü

Bethe denklemi ile orta derecede rölativistik yüklü ağır parçacıklar tarafından enerji kaybı oranı tanımlanmış olup aşağıda ki denklemle verilir:

$$\left\langle \frac{-dE}{dx} \right\rangle = Kz^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 W_{\max}}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta(\beta\gamma)}{2} \right] \quad (\text{Denklem 5.5})$$

Aynı zamanda kütle durdurma gücü olarak da bilinir. Birimi $\text{MeVg}^{-1}\text{cm}^2$ olup, Z atom numarası ile yavaşça azalan çoğu malzeme için yaklaşık olarak aynıdır (Tanabashi vd. 2018).

$\langle -dE/dx \rangle \rho$; (MeV/cm) doğrusal durdurucu güç olarak tanımlanır. Parçacığın enerjisinin artmasıyla, elektrik alanı genişleyip düzleştiği için denklem 11 için uzak-çarpışma katkısı $\ln \beta_\gamma$ olarak artsada, alan uzantısı sınırlanıp, logaritmik olarak artış gösteren kısım etkili bir biçimde kesiliyor.

K ; dE/dx için katsayı ($4\pi N_A r_e^2 m_e c^2$), z ; olay parçacığının yük sayısı, Z ; soğurucunun atom numarası, A (gmol^{-1}); soğurucunun atomik kütlesi, W_{\max} (MeV); tek bir çarpışmadaki bir elektron için maksimum enerji aktarımı, I (eV); ortalama uyarma enerjisi, $\delta(\beta\gamma)$; iyonizasyonla enerji kaybı için yoğunluk etkisi düzeltmesidir.

Çok sayıda olay örneğinde dahi güvenilir bir değer için ortalama enerji kaybının elde edilememesi yüksek enerji fiziğindeki kilit noktalardandır. Bu kütle durdurma gücü kavramının iyi kullanılamamasından ileri gelmektedir. β ; dE/dx e bağlı R/M ; E/M veya pc/M nin bir fonksiyonudur.

C. Maddedeki Foton ve Elektron Etkileşimleri

Moller saçılması, bhabha saçılması, e^+ yok olması gibi işlem katkılarına rağmen, düşük enerjilerde elektron ve pozitronlar ilk olarak iyonizasyon ile enerji kaybederler. İyonizasyon kayıp oranı enerjiyle logaritmiksel olarak artar, frenleme kayıpları ise kritik enerjinin üzerinde hakimdir ve nerdeyse doğrusal bir artış gösterir (Tanabashi vd. 2018).

1. e^- ile Çarpışma Enerji Kayıpları

Durdurucu güç, e^- ve e^+ da birbirinden farklı, ağır parçacıklarda ise spin, yük, kinematikleri sebebiyle daha da farklıdır.

2. Radyasyon Uzunluğu

Elektronlar yüksek enerjideyken genellikle frenleme ile enerji kaybederken, yüksek enerjiye sahip fotonlar ise e^+ e^- çift üretiminde enerji kaybederler. Karakteristik miktarda maddenin geçişi için bu tarz etkileşimler x_0 radyasyon uzunluğudur (g cm^{-2}) ve;

$$\frac{1}{x_0} = 4\alpha r_e^2 \frac{N_A}{A} \left[Z^2 (L_{rad} - f(Z)) + ZL_{rad}^{-1} \right] \quad (\text{Denklem 5.6})$$

$$4\alpha r_e^2 N_A / A = (716.408 \text{ gcm}^{-2})^{-1} \text{ dir (A=1 gmol}^{-1} \text{ için)}$$

Tesir kesiti tam tarama durumu (Çok yüksek enerjilerde ve frenleme spektrumunun yüksek enerji ucu dışında) olarak;

$$d\sigma / dk = (1/k) 4\alpha r_e^2 \left[\left(\frac{4}{3} - \frac{4}{3} y + y^2 \right) \left[Z^2 (L_{rad} - f(Z)) + ZL_{rad}^{-1} \right] + \frac{1}{9} (1-y)(Z^2 + Z) \right] \quad (\text{Denklem 5.7})$$

Yayılan foton için elektronun enerji transfer kesri; $y=k/E$ dir, y kızılötesi limittir ve toplamın %1,7'si (düşük atom numarası) ile %2,5'i (yüksek atom numarası) arasında ikinci çizgide bir terimdir. Bu göz ardı edilip (5.9) ile birleştirildiğinde;

$$\frac{d\sigma}{dk} = \frac{A}{X_0 N_A k} \left(\frac{4}{3} - \frac{4}{3} y + y^2 \right) \quad (\text{Denklem 5.8})$$

olur.

3. Kritik Enerji

Elektron enerjisini frenleme ile neredeyse orantılı olarak kaybeder, iyonlaşma kaybı oranı elektron enerjisi ile logaritmik olarak değişir ve bu iki kayıp oranının eşit olduğu enerji, kritik enerji olarak tanımlanabilir. Aynı zamanda kritik enerji, radyasyon uzunluğu için iyonizasyon kaybındaki enerji gibi elektron enerjisine eşittir.

Elektronlar için E_c nin değeri; gazlar için $(710\text{MeV}) / (Z+0.92)$, katılar için $(610\text{MeV}) (Z+1.24)$ ile gösterilebilir (Tanabashi vd., 2018).

4. Fotonlarla Enerji Kaybı

Yüksek enerjilerde çift üretim hakimdir. Buna karşın çok yüksek enerjiler de farklı saçılma merkezlerinden gelen genlikler arasındaki kuantum mekaniksel engeller sebebiyle bastırılmıştır, buna aynı zamanda LPM etkisi de denir. Buna rağmen frenleme ve çift üretim tesir kesitlerinde, yüksek foton ve elektron enerjileri LPM etkisiyle şiddetle bastırılmıştır. Fotonükleer ve elektronükleer etkileşimler, elektromanyetik etkileşimlerden üstündür. 10^{20} eV un üstünde ki foton enerjilerinde, fotonlar çoğunlukla hadronik olarak etkileşime girerler (Tanabashi v.d., 2018).

D. Saturasyon (doyum) Seviyesi

Radyoizotoplar üretildikleri andan itibaren bozunmaya başlarlar. Bu sebeple radyoizotopların üretim hızı etkilenir. Radyoizotop oluşum hızı ile bozunum hızı arasındaki denge, kısa yarı ömürlü çekirdeklere yeterli derecede uzun ışınlama süreleri kullanılarak sağlanabilir. Bu denge noktasına saturasyon noktası denir. Bir üretim doyum noktasına ulaştığında, çok fazla ışınlama olsa da üretim hızı bozunma hızına eşit olur ve artık üretim olmaz. Bu yüzden radyoizotop üretim hızı;

$$R = \frac{N\lambda}{(1 \cdot e^{-\lambda t})} \quad (\text{Denklem 5.9})$$

Burada; R: çekirdek oluşum hızı, N: son durumdaki hedef çekirdek sayısı, λ : bozunma sabiti, t: bombardıman süresi, $1 - e^{-\lambda t}$: saturasyon faktörü.

Bir nükleer reaksiyonun verimi (yields);

$$Y_{EOB} = \frac{N_A I}{A_T} (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_E}^{E_I} \sigma_T(E) \frac{dE}{S_T(E)} \quad (\text{Denklem 5.10})$$

Denklemlerle verilir. $1 - e^{-\lambda t}$; saturasyon (doyma) faktörü, N_A : avogadro sayısı, I: mermi parçacığının akımıdır (IAEA, 2009).

E. Bölgemizde ki Medikal Amaçlı Hızlandırıcılar

Parçacık hızlandırıcıları; elektron, proton, pozitron, iyon gibi parçacık demetlerini oluşturmak ve hızlandırmak için, parçacık çarpıştırıcılarında (çarpışan demet veya sabit hedef), sinkrotron ışınımı, serbest elektron lazeri, bremsstrahlung gibi ışınım kaynağı olarak kullanılırlar. Parçacık hızlandırıcılar doğrusal ve dairesel

hızlandırıcılar (betatron, mikrotron, siklotron, sinkrotron) olmak üzere iki çeşittir (Yavaş, 2015).

Çizelge 5.1: Hızlandırıcılar ve kullanım alanları

Hızlandırıcıların Sağlık Uygulamaları	Hızlandırıcı Tipi
Radyoizotop Üretimi ve PET Görüntüleme	Siklotron, sinkrotron
X-ışını Radyoterapi	Medikal Linak
Hadron(Proton, Nötron ve İyon) Terapi	Siklotron, sinkrotron
Moleküler Biyoloji, Genetik Nükleer Tıp, Radyobioloji	Linak, Siklotron, Sinkrotron, Işınm Kaynakları(SI & SEL)
İlaç Geliştirme	SI, SEL, elektron, proton, nötron
Sterilizasyon	elektron linak, gama ışınları

Kaynak: (Yavaş, 2015)

F. Tıptaki İlk Hızlandırıcılar

Rolf Wideres 1928’de modern radyofrekans hızlandırıcısı icat etti. Ernest O. Lawrence 1929’da dairesel hızlandırıcıyı ekledi ve siklotronu geliştirdi. 1931’de ilk yüksek enerjili hızlandırıcı 1.1 MeV protonla üretildi. 1936’da yeni Berkeley’de 37 inçlik siklotron; fizik, biyoloji ve tıp için izotoplar üretti. 1937 başlarında Lawrence’ın kardeşi John, lösemi ve diğer kan hastalıkları için siklotronda üretilmiş enjekte edilen radyoizotopların öncüsüydü. 1938’de ise yeni 60 inç siklotronda nötronlarla hastaların direkt ışınlanması başlar. 1956’da Berkeley’de ilk hipofiz tümörlerinin tedavisi oldu. 1990’da Loma Linda’da (ABD) proton tedavisine dayalı ilk hastane merkezi yapıldı.

Bugün hastanelerde veya hastaneler için çalışan yaklaşık 16000 hızlandırıcı vardır.

1. Tanı Amaçlı Medikal Hızlandırıcı Merkezleri

a. TARLA

Tesiste; 5 - 40 MeV süper iletken elektron hızlandırıcısı, Infrared (3-250 mikron) serbest elektron lazeri (SEL), 5-30 MeV frenleme ışınımı (Bremsstrahlung) ve 6 araştırma istasyonu bulunur. TARLA Tesisinde; elektron demeti (250 KeV-40 MeV), frenleme ışınımı (1-35 MeV ışınım), serbest elektron lazeri (Kızılötesi 3-250 µm) üretilir. Serbest elektron lazeri; milimetreden röntgene yayılan, ayarlanabilir, tutarlı, yüksek güçlü radyasyon üretir. Tesiste; malzeme işleme, vakum, yüksek gerilim, elektrik, RF, elektronik kontrol, veri saklama ve işleme, optik, kablolama,

görüntüleme, kimya, soğutma, analiz gibi konularda tedarikçi ve çözüm ortağı olunabilir, Ar-Ge projeleri yürütebilirler ve yürütülen projelerde proje ortağı olabilirler (sbfel3.ucsb.edu, 2019).

Tesis, tamamen normal iletken teknolojiye dayalı enjektör, ana hızlandırma bölümü (sürekli modda elektron demeti hızlandırabilen iki adet süper iletken hızlandırıcı modülünden meydana gelir) ve iki adet birbirinden bağımsız optik rezonatörden (farklı periyotlarda salındırıcıyı barındıran) oluşur (hte.ankara.edu.tr, 2019).

b. SESAME

2.5 GeV enerjiye sahip hızlandırıcılara dayalı araştırma ve teknoloji geliştiren sinkrotron ışınım tesisidir. Bunlar; XAFS / XRF (X-ışını ince yapı soğurulması ve X-ışını floresans) spektroskopisi ışın demeti, IR ışın demeti (enerji aralığı 0.001-3 eV, kaynak tipi bükme mıknatısı), MS (malzeme bilimi, 5-25 keV, kaynak tipi 2.1 Tesla MPW), MX (makromoleküler kristalografi-2019 sonu tamamlanacak ve yaklaşık 4-14 KeV, vakumlu dalgalandırıcı), Yumuşak X-ışını demeti, SAXS/WAXS (küçük açı ve geniş açı X-ışını saçılması, Tomografi ışın demeti olarak 7 adet ışın demet hattı bulunur. XAFS / XRF spektroskopisi ışın demetinin; enerji aralığı 4.5-30 keV ve kaynak tipi bükme mıknatısıdır (sesame.org, 2019).

c. TAEK Proton Hızlandırıcısı

Öncelikle nükleer tıptaki tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyofarmasötiklerin üretilmesi ve sonra araştırma için ayrılan demet hattı ile PIXE (Parçacıklarla Oluşturulan X-Işınları Yayınlanması), CPAA (Yüküklü Parçacık Aktivasyon Analizi), IGISOL (İyon İzlemeli İzotop Ayırıcı), NAA (Nötron Aktivasyon Analizi), PGNA (Ani Gama Nötron Aktivasyonu), NRA (Nükleer Reaksiyon Analizi) gibi konular çalışılabilecektir.

TAEK proton hızlandırıcı tesisinde ayrıca; ^{123}I -NaI, ^{18}F -FDG radyofarmasötikleri ve ^{201}Tl etkin maddesi üretimi ve satışı sağlanmaktadır (taek.gov.tr, 2019).

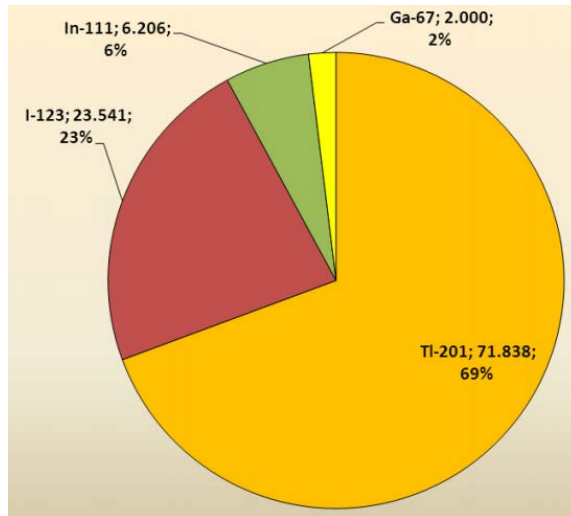
Radyoizotop (yarı ömür)	Tepkime	Proton demeti enerjisi (MeV)	Proton demeti akımı (μ A)	Işınlama süresi (saat)	Kimyasal işleme süresi (saat)	Dağıtım öncesi aktivite (Ci)
$^{18}\text{F}/\text{FDG}$ (110 dakika)	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	18	40	2	0,5	3
^{123}I (13 saat)	$^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs}$ $^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$	30	70	10	1,5	4
^{67}Ga (78 saat)	$^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$	25	200	9,5	1,5	6,7
^{111}In (67 saat)	$^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$	24	200	9,5	1,5	6,6
^{201}Tl (73 saat)	$^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}$ $^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$	29	200	9,5	3,0	2,7

Şekil 5.1: TAEK-PHT üretim verileri

Kaynak: taek.gov.tr, 2019

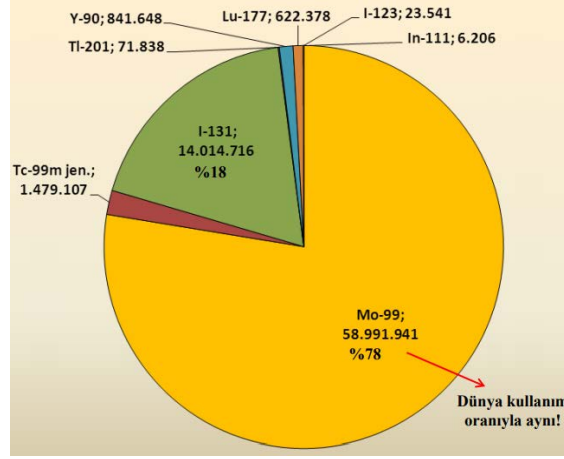
Tesisin proton enerjisi 15-30 Mev dir. Akım 1,2 mA olup 2 mA e yükseltilebilir (dünyada bu özellikte ki ilk ticari tesis). Üçü radyoizotop üretimi ve biri araştırma için kullanılmak üzere 4 demet hattı vardır. Radyofarmasötik üretim ve kalite kontrol laboratuvarı bulunur.

Yerli radyoizotop ve radyofarmasötik üretmek şu açılardan önemlidir; hızlandırıcıya dayalı olarak ülkemizde radyofarmasötik dış alımının artması, tedarikteki sorunların hastaların ürünlere olan ulaşımını zor hale sokması, özel firmaların üretiminin FDG ile sınırlı olması, radyofarmasötik ürün çeşitliliğinin azlığından dolayı sağlık kuruluşlarında yeni teşhis ve tedavi olanakları sınırlanması. TAEK-PHT bu sorunlara çözüm bulabilmek için kurulmuştur (Tanrıkut, 2016).



Şekil 5.2: 2015'de Türkiye'nin hızlandırıcılarda üretilen radyoizotop ithalatı (mCi/yıl)

Kaynak: Tanrıkut, 2016



Şekil 5.3: Türkiye'nin radyoizotop ithalatı (mCi/yıl)

Kaynak: Tanrıkut, 2016

Dairesel hızlandırıcılarda proton enerjisine göre sınıflandırma yapacak olursak; 20 MeV in altı PET radyoizotopları, 20- 30 MeV arası PET ve SPECT radyoizotoplarıdır (Tanrıkut, 2016). Akdeniz Üniversitesinde de Nükleer Işınım Tesisi kurulmuştur fakat kullanıma açık değildir.

d. TAEK Radyasyon ve Hızlandırıcı Teknolojileri Dairesi Başkanlığı

Eski adı SANAEM olup, 30 MeV e kadar hızlandırılabilen, aynı zamanda akımı da 1,2 mA e kadar yükselebilen dairesel tipte siklotron bulunmakta olup tesis, nükleer tıp için önemli bir yere sahip olan radyofarmasötikleri üretmekle beraber proton demeti ile de AR-GE çalışmalarına olanak sağlar (taek.gov.tr, 2019).

G. Bölgemizdeki Tedarikçi Özel Kurumlar

Monrol, nükleer tıp şirketi olup radyofarmasötik ilaç üretir. 6'sı Türkiye'de, 3'ü yurt dışında (Bulgaristan, Romanya ve Mısır) olmak üzere toplam 9 üretim tesisi bulunmaktadır. Ayrıca Monrol, Kuveyt ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde siklotron tesisleri işletmektedir. 1996'da TAEK-ÇNAEM iş birliği ile ilk yerli 99Mo/99mTc Jeneratörü üretimi için çalışmalar başlatıldı. 1997'de ÇNAEM'de 99Mo/99mTc Jeneratörünün üretimine başlandı ve nükleer tıp satışlarına sunuldu. 2000'de Monrol, TÜBİTAK Teknopark / Gebze'de bulunan tesiste ^{18}F -FDG, PET ve SPECT ürünlerinin üretimine başlandı. 2006'da Ankara Tesisinde, 2007'de Adana tesisinde üretime başlandı. 2015'de Polonya tesisinde üretime başlamıştır.

NaF (^{18}F) I.V. enjeksiyonluk çözelti, FDG (^{18}F) I.V. enjeksiyonluk çözelti, FLT (^{18}F) 185-4000 MBq İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon, 99Mo/99mTc

jeneratör, İYOT-131 oral kapsül, İYOT-131 oral çözelti, Talyum-201 İ.V. enjeksiyonluk çözelti, MIBG-131I-tanı, MIBG-131I-tedavi, MIBG-123I-tanı 40-820 MBq İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon Monrol'da üretilen radyofarmasötiklerdir.

Bunun yanı sıra MIBI, MDP, DMSA, DTPA, ECD Monrol'da üretilen soğuk kitlerdir. Bölgemizde TÜBİTAK destekli projeler kapsamında geliştirilen radyoizotop üretimini hedefleyen hızlandırıcılar da planlanmaktadır. Bu konuda çalışan vakıf üniversitelerinin ve özel kurumların projeleri hala devam etmektedir (monrol.com.tr, 2008).





VI. GEREÇLER

A. GATE/GEANT 4

GATE, Geant4 kod kütüphanesini kullanarak medikal fizik benzetimlerinin yapılmasını sağlayan açık kaynak kodlu yazılım olup, cihaz benzetimlerinin (SPECT, PET...) makro dosyalarıyla yapılmasını sağlar. ROOT, ASCII ile birlikte ECAT7 ve LMF gibi çıktı formatlarını destekler (opengatecollaboration.org, 2019). GATE yazılımında kullanıcı, C++ bilmeden programı kullanabilmeli ve birçok nükleer tıp tanı tekniği benzer kavramları paylaştığından, GATE yazılımı bileşenleri bir bağlamdan diğerine yeniden kullanılacak kadar genel olmalı ve GATE modüller olmalıdır. Geant4 kütüphanelerini kapsülleyerek nükleer tıba uyarlanımı; modüller, çok yönlü, bir benzetim araç seti elde eder. Zamana bağlı olayların (kaynak veya detektör hareketi ve kaynak bozulma kinetiği gibi) tanımlanmasını sağlayarak zaman eğrilerini simüle eder ve dinamik yeniden yapılandırma algoritmalarını test etmeyi sağlar (Jan vd. 2004: 4543-61).

GEANT 4; maddeden geçen ve etkileşebilen parçacıkların simülasyonunu yapabilen yazılımdır. C++ nesne yönelimli ve açık kaynak kodlu bir uygulama framework (hazır kod kütüphaneleri ve fonksiyonları sağlar) desteğidir. Demet, hedef, Detektör, etkileşim alanları, fizik etkileşimleri ve algoritmaları, analiz yöntemlerinin, basit bir nükleer fizik deneyinde tanımlı olması gerekir. Geant4, C++ polimorfizmi ve nesne yönelimli programlaması sayesinde kullanıcılara kendi tanımlamalarını yapmalarını sağlar. GEANT 4 ün; hadronik fizik, YEF uygulamaları, elektromagnetik fizik uygulamaları, uzay çalışmaları / uydu teknolojileri, DNA ölçekli genetik çalışmaları, sağlık fiziği uygulamaları (SPECT, PET, CT) gibi kullanım alanları mevcuttur (geant4.web.cern.ch, 2019). Önceki birçok benzetim sisteminde sorun; yeni veya değişken fizik modellerinin eklenmesi zorluğu ve sınırlandırmalardı. Kodun artan büyüklüğü, karmaşıklığı ve birbirine bağımlılığı nedeniyle gelişme zorlaştı. Buna karşılık, nesne yönelimli yöntemler, tüm fizik modelleri için tek tip bir ara yüz ve ortak organizasyon ilkeleri tanımlayarak karmaşıklığı yönetmemize izin verdi. Bu sistemde, modellerin işlevselliği daha kolay

görülebilir, anlaşılabilir ve yeni modellerin yaratılması karmaşık değildir (Agostinelli vd. 2003).

B. GEANT 4 Terminolojisi

Run; çalışma (Koşma) komutudur. Gerçek deneylerde; deney sisteminin yeterince ölçüm alıncaya kadar çalıştırılarak işletilmesi süresine bir çalışma (run) denir. Geant4 de çalışmayı başlatan komut, “BeamOn” dur. Benzetimlerde tek çalışma bir olay döngüsünün gerçekleştiği aralıktır. G4RunManager sınıfı çalışmanın yönetimini ve temsilini sağlar. G4Run sınıfı kullanıcı tanımlı çalışmaların türetilmesini sağlar. G4RunUserAction isteğe bağlı kullanılabilir.

Event; event benzetimdeki en küçük birimdir. Olay anlamındadır. Benzetim başladığında öncül izler birleştirilerek istiflenir ve bu izler tek tek ele alınıp ikincil izler tayin edilir. Elde edilen tüm izlerin istiflenmesi bitinceye kadar işlem devam eder ve “Tracking” (izleme) işlemi yapılmış olur.

G4Event sınıfı tek bir olayı gösterir. İşlem sonunda input ve output nesnelere sahip olur. Inputta; öncül köşeler ve parçacık listesi, outputta ise çarpışma sayıları ve yörüngeler vardır. **G4UserEventAction** ile isteğe bağlı olarak kullanıcı tanımlı olaylar ile yönetilir. Bir olayın üretilmesini **G4EventManager** sınıfı yönetir. Bir olay Detektörde birçok çarpışmaya denk gelebilir.

Track; iz anlamına gelir ve GEANT 4 içinde bir parçacığın anlık ekran görüntüsüdür. Parçacığın o an içinde kısa zaman aralığında fiziksel miktarıdır. İzler hızlıca işlemlenir ve kinetik enerjisi sıfıra düşünce silinir, bunun dışında geometrilerin dışına çıkan, bozunmaya ve çarpışmaya uğrayan izler de silinebilir.

G4Track sınıfı tek bir izi simgeler. Bir olay sonlandığında hiçbir iz nesnesi devam edemez. Tüm izlerin kaydedilmesi ile yörünge sınıfı oluşur.

G4TrackingManager sınıfı bir izin üretilmesini yönetir. **G4UserTrackingAction** ile isteğe bağlı olarak kullanıcı tanımlı izler yönetilir.

Step; adım anlamına gelir ve GEANT 4 içinde bir parçacığın delta bilgisini taşır. Adım uçlarındaki noktalar boyunca hacim ve materyal bilgisi tutulur. Noktalardan birisi sınıra denk geldiyse sonraki hacme ait olarak kaydedilir. Tek bir adımı **G4Step** sınıfı simgeler. Bir adımın üretilmesini **G4SteppingManager** sınıfı

yönetir. **G4UserSteppingAction** ile isteğe bağlı olarak kullanıcı tanımlı adımlar yönetilir.

Trajectory; yörünge anlamına gelir ve GEANT 4 iz bilgisinin kaybolmadan depolandığı sınıftır. Adım uçlarındaki noktalar boyunca hacim ve materyal bilgisi tutulur. Tek yörünge oluşumunu **G4Trajectory** sınıfı simgeler. Ayrıca **G4Track** nesnesinin bazı bilgilerini kopyalar.

G4TrajectoryPoint sınıfı yörünge noktasının oluşumunu temsil eder. **G4Step** nesnesinin bazı bilgilerini kopyalar. Event işleme sonucunda, **G4Events** nesnesi bir dizi **G4Trajectory** nesneleriyle dolmalıdır. Hafıza ve işleminin yavaşlamaması için programların çok fazla miktarda yörünge depolamamasına dikkat edilmelidir.

Particle; parçacık anlamına gelir ve GEANT 4 içinde; **G4Track** sınıfı, **G4DynamicParticle** sınıfı, **G4ParticleDefinition** sınıfı olarak 3 farklı sınıf yoluyla tanımlanır.

G4Track sınıfı; izi alınacak parçacığa ilişkilendirilmiş olmalıdır.

G4DynamicParticle sınıfında; parçacığın dinamik özellikleri (momentum, enerji, spin vs.) saklanır.

Her **G4Track** nesnesinin kendi **G4DynamicParticle** nesnesi vardır. Bireysel olarak parçacığın temsil edildiği sınıftır.

G4ParticleDefinition sınıfında; statik bilgileri (yük, kütle, bozunum kanalı vs.) saklar. **G4ProcessManager** nesnesine ait **G4ParticleDefinition** nesnesi vardır.

Sensitive Detector; Verilen geometride, fizik etkileşimleri olup izler üretilirken ve olaylar ortaya çıkarken detektöre sadece çarpışma (hit) bilgisi ulaşır. Kullanıcılar tüm süreçten bilgi alabilmek için; gömülü skorlama komutlarını kullanma, izlenen hacim için skorlama kullanma, detektör read-out (sensörü) ile çarpmaların sayımı yapılması olarak 3 yola başvurabilir. Kendi oluşturduğu sınıf veya yöntemleri de kullanabilir.

Units; birim sistemleri GEANT 4 kodu içinde saklı olarak görünür ama kısaltmalar saklı değildir. Birimlendirilmek istenen her sayı ilgili birim ismiyle çarpılır.

radius = 10.0 * cm;

Mass = 100.0 * GeV;

Dönüşümü istenen birimler için bölme işlemi yapılır.

G4cout << eDep / MeV << “ [MeV]” << G4endl;

/units/list komutu ile varsayılan birimler görüntülenebilir. Birimler belirtilmezse varsayılan birimlerde çıktı elde edilir.

COUT/CIN; dışa/içe aktarma anlamındadır ve GEANT4 tarafından tanımlı iostream nesnelere G4cout ve G4cin komutları kullanılarak dışa / içe aktarılır. Dosya işlemleri için I/O bilinen C++ komutları geçerlidir. G4cout ve G4cin komutları özellikleri kaydedilen verilerin takibi ve kodun doğrulanması yönüyle önemlidir.

Main; GEANT 4 de int main() içinde; geometrik kurulumu tanımlama (materyal, hacimler), fiziksel kurulumu tanımlama (parçacıklar, fiziksel etkileşimler, modeller, üretim eşik değerleri), olay ve olay döngüsünü tanımlama (birincil izlerin üretimi, olaylarda ki kullanıcı için gerekli bilgileri kaydetme), çıktıları uygun formatta yazdırma, görselleştirme işlemleri vardır.

- **/control/alias** [isim] [değer]
- **/control/loop**[macroDosyası][değişken][başlangıçDeğeri][sonDeğer][adım]
- **/control/foreach** [macroDosyası] [değişken] [“değer listesi”]
- **/control/if** [koşul] [macroDosyası]
- **/units/list**
- **/run/initialize**
- **/run/beamOn**
- **/gun/particle** [parçacıkAdı]
- **/gun/energy** [sayı] [birim]
- **/vis/verbose** [sayı]
- **help** [Ulkomut]

Şekil 6.1: Kullanıcı arayüzü -temel komutlar

Kaynak: geant4.web.cern.ch, 2019

C. Skorlama ve Fizik Listesi

Fizik listeleri; benzetimdeki tüm parçacıklar ve parçacıkların dahil olduğu süreçler olarak temelde iki tanımlamadan sorumludur. Fizik listeleri ile ilgili en az 3 zorunlu sınıf tanımlaması yapılmalıdır.

Uygulamanın en başında fizik listelerinin nasıl ele alınacağı **G4RunManager** sınıfında tanımlanmalıdır. Benzetimlerin gerçekçi olması açısından kullanıcılar, benzetimin hangi fiziksel etkileşimleri içerdiğini bilmelidir. GEANT 4’ deki fiziksel

süreçler; EM(elektromanyetik) fizik, zayıf etkileşim fiziği, hadronik fizik, parametrelili veya ‘hızlı benzetim’ fiziğidir. **G4VUserPhysicsList** sınıfında; bütün fizik listeleri bu sınıf aracılığıyla türetilebilir ve sonrasında **runManager** nesnesine kaydedilir.

1. G4VUserPhysicsList Sınıfı

Kullanıcılar; **ConstructParticle**, **ConstructProcess**, **SetCuts** metodlarını mecburi tanımlamalıdır.

ConstructParticle() ; kullanıcı benzetimde ihtiyacı olan parçacıkları seçer ve hepsini burada tanımlar.

ConstructProcess() ; her parçacık için kullanıcı benzetimindeki önemli tüm fizik süreçlerini atar.

SetCuts(); ikincil üretim için menzili kesimlerini (parçacık üretiminde temel olarak düşük enerji limiti) ayarlar.

2. G4VModularPhysicsList Sınıfı

G4 kurulumuyla gelen hazır fizik listelerinin eklenmesini sağlar. Daha basit ve güvenilir bir yöntemdir. Benzetim amacına uygun olmayan etkileşimlerin de dahil olması, hata alma durumunda düzeltmenin zorluğu, optimizasyon zorluğu avantajlı yönleridir. **G4UserPhysicsList** sınıfından türetilir. **AddTransportation()** metodu otomatik tüm kayıtlı parçacıkları çağırır. Fizik modülleri (EM fiziği, Hadronik fizik, Optik vs.) tanımlanabilir. Fizik listesi paketini olduğu gibi dahil etmek yerine kod içinde **Constructor** ve **SetCuts** metodları düzenlenebilir. Fizik alanlarına göre parGcle in gruplandırılmasına ve construcGon işlemlerine olanak verir.

D. Fizik Listesi-Paketler

19 tane işe yarar fizik listesi paketi var ama genelde 6 referans fizik listesi kullanıcının ihtiyacı dahilindedir. Bunlar; FTFP_BERT, FTFP_BERT_HP, QGSP_BERT, QGSP_BERT_HP, QGSP_BIC, QGSP_FTFP_BERT dir.

Diğer fizik listeleri gelişmeye yönelik ya da bazı yollarla özelleştirilmiş olduğu için yeni kullanıcılar için faydalı değildir

1. Paket İsim Kısaltmaları

Çeşitli hadronik seçeneklerle ilgili kısaltmalar;

QGS -> Quark Gluon String Model ($>\sim 20$ GeV)

FTF->Fritiofstringmodel ($>\sim 5$ GeV)

BIC -> Binary Cascade ($<\sim 10$ GeV)

BERT -> Bertini-style cascade ($<\sim 10$ GeV)

HP -> High Precision neutron model (< 20 MeV)

P -> G4Precompound model used for de-excitation (de-eksitasyon için kullanılan G4Precompound model)

Ana parçacık enerjisi < 5 GeV ise; **QGSP_BIC**, **QGSP_BERT**, **FTFP_BERT** gibi BIC veya BERT içeren bir fizik listesi kullanıcının çalışmasına yöneliktir

Nötron taşıması önemliyse; kullanıcının **QGSP_HP**, **QGSP_HP**, **FTFP_HP** gibi HP kısaltması içeren bir fizik listesi seçmesi lazımdır.

EMV veya **EMX** kısaltmalı fizik listelerini, kullanıcıların Bragg Eğrileri elde etmek için seçmeleri gerekir.

LBE (eski stil şablonsuz ve fizik üreticileri olmayan düz liste) kısaltmalı fizik listelerini kullanıcılar; radyoaktif bozunum, optik foton taşıma, ayrıntılı spektrumlar için seçmelidir.

FTFP_BERT; tüm standart elektromanyetik süreçleri kapsar, yüksek enerji fiziği için G4 tarafından tavsiye edilir. 5 GeV den küçük hadronlar için Bertini-tarzı kaskat kullanılırken, 4 GeV den büyük (yüksek enerjilerde) FTF model seçilir.

QGSP_BERT; 9.9 GeV e kadar Bertini-tarzı kaskat kullanılır, yaklaşık olarak 18 GeV den büyük yüksek enerjiler için QGS model kullanılır. Tüm standart elektromanyetik süreçleri içerir.

QGSP_BIC; 200 MeV altındaki enerjilerde kullanılmalıdır.

FTFP_BERT_HP; 20 MeV altındaki nötronlar için yüksek hassasiyetli nötron modeliyle kullanılması dışında FTFP_BERT ile aynıdır. Radyasyondan korunma uygulamaları için kullanılır.

E. Skorlama

Benzetim başlayıp verilerin istenilen formatta objelerden çekilmesi işlemidir. ScoringManager (skorlama komutları), hacim içinde **Run sınıfı** yoluyla skorlama, G4VSensitiveDetector nesnesini hacme atama (hit/çarpma üretimi için) olmak üzere 3 uygulama metodu vardır. Kullanıcılar G4UserTrackingAction, G4UserStepping Action gibi sınıflarla da veri çekebilir.

F. GEANT 4 Modülleri

Detector Construction (Detektör yapısı); malzemeleri, hacimleri, hassas Detektörleri simulasyonda G4UserDetectorConstruction sınıfında tanımlanmalıdır.

Run Action; bu sınıf G4RunManager tarafından her çalıştırma için çağrılan GenerateRun(), BeginOfRunAction(), EndOfRunAction() olmak üzere üç sanal yonteme sahiptir. GenerateRun() yontemi; BeamOn (ışınlanmanın) başında çağrılır. Kullanıcı G4Run sınıfını devralabilir veya Run'la ilgili birtakım bilgileri saklamak amacıyla kendi somut sınıfını yaratabilir. GenerateRun() yontemi böyle bir nesneyi başlatmak için kullanılmasının yanı sıra üretim eşikleri gibi özel bir çalışmada fizik tablolarını etkileyen değişkenleri ayarlama da kullanılır. BeginOfRunAction() yontemi; olay döngüsüne girmeden önce kullanılır. Belli bir çalışmada tipik kullanımı başlatmak veya histogramları kaydetmek için yapılır. Yontem fizik tablosunun hesaplanmasından sonra çağrılır. EndOfRunAction() yontemi; çalıştırma işlemlerinin sonunda çağrılır. Genelde işlenmiş çalıştırmanın basit analizinde kullanılır.

EventAction sınıfının her olay için **G4EventManager** tarafından çağrılan beginOfEventAction() ve endOfEventAction() olarak iki sanal yontemi bulunur.

beginOfEventAction() yontemi; birincil parçacıkları G4Track nesnelere dönüştürmeden önce çağrılır. Belli bir olay için histogramları başlatmak ve/veya ayırmak bu methodun genel bir kullanımıdır. endOfEventAction() yontemi; olay işlemlerinin sonunda çağrılır. İşlenmiş olayların basit bir analizi için kullanılır.

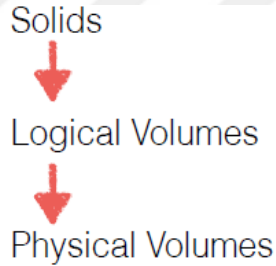
SteppingAction; sınıfı kullanıcı tarafından her birinde gerçekleştirilen eylemleri simgeler.

Tracking Action; sınıfı bir izleme işleminin başlangıç/bitiş noktasında kullanıcı tarafından meydana gelen olayları gösterir. İsteğe bağlı olarak kullanıcı tanımlı izler yönetilir.

Primary Generator Action; kullanıcının kendi somut sınıfını oluşturması için zorunlu sınıflardan biridir. Kullanıcı somut sınıfında birincil olayın nasıl oluşturulması gerektiğini belirtmesi gerekir. Bu somut sınıf sadece birincil parçacıkların üretilme şeklini düzenler.

G. GEANT 4 Geometrisi

Kullanıcının oluşturacağı sanal deneylerin başlangıcıdır. Deneyde kullanılacak parçacıkların ve yerlerinin tanımlanmasıyla geometri oluşturma işlemi başlar. Benzetimin her basamağında izlenen yol üzerindeki parçacıklar kontrol edilir ve etkileşime girebilir. Kutu, küre, silindir gibi basit geometriler işleme süresini kısaltır. Gelişmiş geometriler ise ayrıntılı benzetimlerde kullanılır. Detektör inşası ilk geometri tanımlarının yapıldığı yerdir. Geometrik şeklin boyutları belirlenerek tanımlamaya başlanılır. Daha sonra geometrik şeklin özelliği belirlenir.



Şekil 6.2: Geometriler ve hacimler

Kaynak: geant4.web.cern.ch, 2019

Solid (katı) geometrilerden oluşan tanımlamalardır. Kutu, küre, silindir tanımlamalarından karmaşık geometriler de elde edilebilir. Hazır fonksiyonlardır. Boyut birimlerine (cm, mm) ihtiyaçları vardır.

Logical volumes (mantıksal hacimler); şu sıra ile tanımlanır.

- Katı geometriye bir materyal eklenir
- Katı geometriye E veya B alanları eklenir
- Katı geometri hassas yapılıdır
- Kullanıcı limitleri belirlenir
- Fiziksel hacimler belirlenir.

Physical Volumes; şu sıra ile tanımlanır.

- Hacmin konumu ve rotasyonu belirtilir.
- Aynı hacmin replikası veya tekrarı belirtilir.

Katı Geometri; G4VSolid sınıfıyla tüm katı şekiller oluşturulur. Tanımlanması bağlantılı bazı fonksiyonları (bool Inside(G4ThreeVector), G4double DistanceToIn (G4ThreeVector), G4double DistanceToOut (G4ThreeVector), G4ThreeVector SurfaceNormal (G4ThreeVector)) kullanır hale getirir.

1. Mantıksal Hacimler (Logical Volumes)

Hacimlere; materyal cinsi, E / B alanlar, görselleştirme atıfları, hassasiyet, kız hacimlerin pozisyonları, bölgeler/lezyonlar gibi özellikler verilebilir. Mantıksal hacimler pozisyon ve rotasyonları tanımlamaz (Fiziksel nicelikler, fiziksel hacim içinde tanımlanır). Aynı tipteki fiziksel hacimler arasında paylaşılabilir. Tanımlandıktan sonra mantıksal hacimlerin kaydı yapılmış olur. Kullanılması için başlatılması, fiziksel / katı bir hacme paylaşılması gereklidir. Kullanılmazlarsa tanımlanmaları hatalı olsa bile program çalışır.

2. Fiziksel Hacimler (Physical Volumes)

Fiziksel hacimle; oluşturulan katı ve mantıksal hacimlerin yerleşimi veya hareketi tanımlanır. Hacim geometrilerinin hiyerarşik yapısıyla benzetim oluşturulur; en üstte kök hacim (world), içinde ana hacimler (bütün kız hacimler ana hacmin koordinat eksenini kriter alır) ve daha içinde kız hacimler vardır. **G4VPhysicalVolume** sınıfıyla fiziksel hacimler üretilir. **G4PVPlacement** diğer hacimler gerçek fiziksel hacmi simgeliyorsa kullanılır. (geant4.web.cern.ch, 2019)

H. ROOT

HEP (Yüksek Enerji Fiziği) nin veri analizi zorluklarını çözmeyi amaçlar ve nesne yönelimli bir çerçevedir. Nesne yönelimli programlama şu sebeplerle kullanılır;

- Kapsülleme (nesne yönelimli programlamada herhangi bir nesnenin yöntemlerini, verilerini ve değişkenlerini diğer nesnelere saklar, bunlara

erişimini kısıtlar ve böylelikle yanlış kullanımlardan koruyan bir kavram veri soyutlamasını zorlar ve böylece verinin yeniden kullanılmasını sağlar.

- Alt sınıflandırma sayesinde, nesnelerin genişletilmesi ve değiştirilmesi sağlanır.
- Programın temel yapısı sabit kalırken nesneler gelip gidebilir böylelikle tasarım yeniden kullanılabilir.
- Karmaşıklık azalır (root.cern.ch, 2019).

Root; verinin işlenmesi, analizi, görselleştirilmesi ve depolanması gibi yapıtaşları sağlayan bir yazılım araç takımıdır ve C++ diliyle yazılmıştır. Aslen yüksek enerji fiziğinin aracı olarak kullanılsa da endüstri ve diğer bilimler de bu programdan faydalanmıştır.

Root; veri analizi (histogramlar, grafikler), I/O (C++ nesnesinin satır-sütun şeklinde saklanması), istatistiksel araçlar (RooFit/RooStats), matematik (optimize edilmiş matematik işlemleri), C++ yorumlama, çok değişkenli analiz (TMVA-yükseltilmiş karar ağaçları, sinirsel ağlar), http sunucusu, JavaScript görselleştirme, gelişmiş grafikler (2D, 3D olay göstergesi) ve PROOF (paralel analiz tesisi) gibi çeşitli eylemler için bir ailenin yapıtaşları olarak düşünülebilir. C++ nesnelerini dosyalara yazma olanağı verir.

VII. YÖNTEM

A. Monte Carlo Benzetimi

Benzetim, “tekrarlanan rastgele örnelemeye” dayanan ve bunların hesaplamalarını içeren hesaplama algoritmaları sınıfı olup, çoğunlukla fiziksel ve matematiksel sistemlerin benzetiminde kullanılır. Yöntemin mantığı ardışık rasgele sayıların üretilmesi olsa da ardışık üretilen sayılar normalde rastgele değildir. Kaotik bir şekilde daha geniş bir periyotta (sıra tekrarlardan önce sayıların değerleri elde edilir) sayıları üretmek için bir algoritma kullanılır. C++ ın aşağıda ki gibi hazır fonksiyonları bulunur.

rand(); (0, RAND_MAX) aralığında seçilen bir rastgele sayı veren fonksiyondur.

srand(n); farklı sıralı rastgele sayıları elde etmemizi sağlayıp, rastgele sayı üreticinin çekirdeğini “n” olarak alır

Yöntem fazla sayıda rastgele sayıları kullandığından, rand() fonksiyonu çoğu zaman uzun bir döngünün içine yazılır. Taraflı ve Analog Monte Carlo benzetimleri olmak üzere iki çeşidi vardır. Analog benzetim; normal dağılım, binom dağılımı gibi doğal olasılık fonksiyonlarını kullanır. Taraflı benzetimde; çalışmaya özgün problemler için analitik olarak hesaplanmış fonksiyonlar kullanır. Ayrıca taraflı benzetimlerde varyans düşürme tekniğiyle, daha kesin fonksiyonlarla değiştirilerek düzeltilebilir. Doğru sonucu ne kadar yakınsayabiliyor olmaları karşılaştırılarak araştırılabilir.

B. Makrolar

```
1
2 void SingleHisto(){
3
4     gStyle->SetOptStat(0);
5
6     TCanvas *c1 = new TCanvas("c1", "Kin. Energy of Nuclei", 1024, 900);
7     TLegend *legend = new TLegend(0.75,0.70,0.90,0.80);
8
9     TFile *f1 = new TFile("F-18.root");
10    TH1F *h1 = (TH1F*)f1->Get("7");
11
12    TFile *f3 = new TFile("Tc-99.root");
13    TH1F *h3 = (TH1F*)f3->Get("7");
14
15    h3->SetLineColor(2); h3->SetLineStyle(2);
16    h3->Scale(1);
17    h3->Draw("same");
18
19    h1->SetLineColor(4); h1->SetLineStyle(0);
20    h1->Scale(1);
21    h1->Draw("Same");
22
23    legend->AddEntry(h3," Tc-99", "l");
24    legend->AddEntry(h1," F-18", "l");
25    legend->AddEntry(h2," C-11", "l");
26
27    legend->Draw();
28
29    // c1->SaveAs("KinEnNuc.eps");
30 }
31
```

Şekil 7.1: Kullanılan root makrosu

Canvas elementi scriptler yoluyla grafik çizdirir. Kelime anlamı tuval demektir. Legend komutu ile hangi eğrinin hangi fonksiyona ait olduğu belirlenir. LineColor çizgilerin renklerini, LineStyle çizgilerin stilini belirlerken, Draw komutu ise çizdirme işlemi yapar. Kullandığımız makro root scriptlerini alarak, hepsini bir grafikte çizdirmiştir.

VIII. ANALİZ ve BULGULAR

Bu çalışmada, ilgili şekil ve tablolarda görüldüğü üzere radyoizotop üretimi için gerçeğiyle birebir hedef bölge simulasyon ortamı hazırlanmış ve analiz sonuçları sunulmuştur. Bununla birlikte parametreleri öngörülerek bir siklotron veya hızlandırıcı benzetimi dahil edilmemiştir. Üretim parametrelerini kullanarak hesaplanan çarpıştırıcı parametreleri uyumludur. Üretim simülasyonu yapılan ^{99m}Tc , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{124}I , ^{111}In , ^{11}C , ^{86}Y radyoizotopları için optimistik yaklaşımla yapılmış olan simülasyonlarda ışınlama verimi (yield), üretim oranları, üretim enerjileri, çarpıştırıcı parametreleri sunulmuştur. Buna göre; C-11 ışınlama zamanından bağımsız olarak saturasyona uğrar (bknz. şekil 8.4). Bunun sebebi yarı-ömrünün oldukça kısa olmasındandır.

Radyoizotopların üretim oranları, enerjilerini 30 MeV'e sabitlediğimizde en yüksek üretim oranına sahip radyoizotopun ^{67}Ga (%2,72) ve ondan sonra ^{123}I (%1,975) olduğu görülmüştür. Gönderilen protonun enerjisini optimum enerjilere çektiğimizde ise üretim oranlarında ciddi artışlar tespit etmiş olup, bu koşullar altında en fazla üretilen radyoizotopun ^{64}Cu olduğu belirlenmiştir. Optimum enerjilere göre gelen protonun akımı hesaplanmıştır ve bu hesaplara göre akım değerinin en az olması sebebiyle üretilmesi en kolay radyoizotopun ^{64}Cu olduğu, üretilmesi en zor olan izotopun ise yüksek akım değerinden dolayı ^{67}Ga olduğu belirlenmiştir. Akımlar, hedef çekirdeklerin yoğunluğu 2×10^{-14} olarak sabit varsayım yapılarak 2.9 ve 2.10'deki denklemlere göre hesaplanmıştır.

Çizelge 8.1: İlgili radyoizotopların literatüre göre radyoizotopik ve radyokimyasal saflıkları

Radyoizotop	Radyofarmasötik	Radyonüklidlik Saflık Oranı (%)	Radyokimyasal Saflık	Literatür Verileri
^{11}C	^{11}C -Kolin	>99,9	≥ 95	(Szydło Marcin vd., 2016: 229-236)
^{99m}Tc	^{99m}Tc -NaTcO ₄	>99,98	>98	(Selinova vd., 2015)
^{64}Cu		>99	-	(Qinghua Xie vd., 2017: 641)
^{111}In	^{111}In -DTPA-Hegf	>99,9	>90	(Raymond M Reilly vd., 2004:

Çizelge 8.1 (devam): İlgili radyoizotopların literatüre göre radyoizotopik ve radyokimyasal saflıkları

Radyoizotop	Radyofarmasötik	Radyonüklidik Saflık Oranı (%)	Radyokimyasal Saflık	Literatür Verileri
^{67}Ga	^{67}Ga	$\geq 99,5$	-	(cyclotronzao.ru, 2019)
^{67}Ga	^{67}Ga -ECC	-	97 ± 0.88	(Jalilian vd. 2010: 49-54)
^{18}F	^{18}F -FDG	$>99,9$	99	(Kilianb vd 2014: 22-31, Mahjabin vd. 2015)
^{18}F	^{18}F -NaF	$>99,5$ (USP/NF) $\geq 99,9$ (EP)		(Kiichi Ishiwata vd. 2017: 84-92)
^{123}I		$\geq 99,7$	≥ 98	(zyklotron-ag.de, 2019)
^{123}I	^{123}I -NaI-FZK	$\geq 99,7$	-	(zyklotron-ag.de, 2019)
^{124}I		$>99,98$		(Beattie vd. 2014: 1-8)
^{124}I	^{124}I IUdR (functional PET imaging of brain tumours)		>95	(Sarduy vd. 2018: 636-51)
^{86}Y		>98	>95	(Maltby, 2009)

Çizelge 8.2: Protonlarla ışınlanan radyoizotoplar için sonuç parametreleri

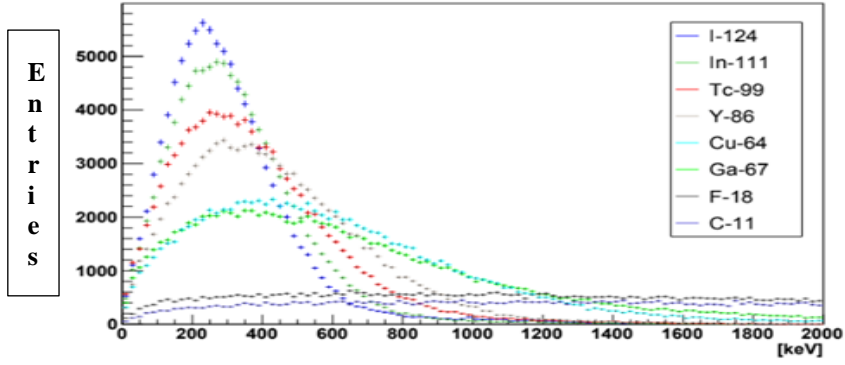
Medikal Radyonüklidler	Tesir Kesitleri(mbarn)	N (çıkan parçacık sayısı)	Emean(MeV)	Q Değerleri (MeV)	Işınlılık (barn^{-1})
^{14}N (p,alpha) ^{11}C	0,37051	60	6,1327	-2.9223	$1,6194 \times 10^5$
^{64}Ni (p,n) ^{64}Cu	43,3985	3845	0,48782	-2.4604	$8,8598 \times 10^4$
^{18}O (p,n) ^{18}F	7,2798	1448	1,5459	-2.4390	$1,9891 \times 10^5$
^{68}Zn (p,2n) ^{67}Ga	243,74	19850	0,52648	-11.9860	$8,144 \times 10^4$
^{124}Te (p,n) ^{124}I	48,7955	3037	0.24661	-3.9507	$6,2239 \times 10^4$
^{124}Te (p,2n) ^{123}I	404,7599	25192	0,28969		$6,2239 \times 10^4$
^{112}Cd (p,2n) ^{111}In	317,8972	21018	0,32271	-11.0460	$6,6116 \times 10^4$
^{100}Mo (p,2n) ^{99m}Tc	72,2102	5105	0,35675	-7.8655	$7,0696 \times 10^4$
^{86}Sr (p,n) ^{86}Y	3,6022	262	0,36492	-6.0279	$7,2733 \times 10^4$

Çizelge 8.3: Optimum enerjili protonlarla ışınlanan radyoizotoplar için sonuç parametreleri

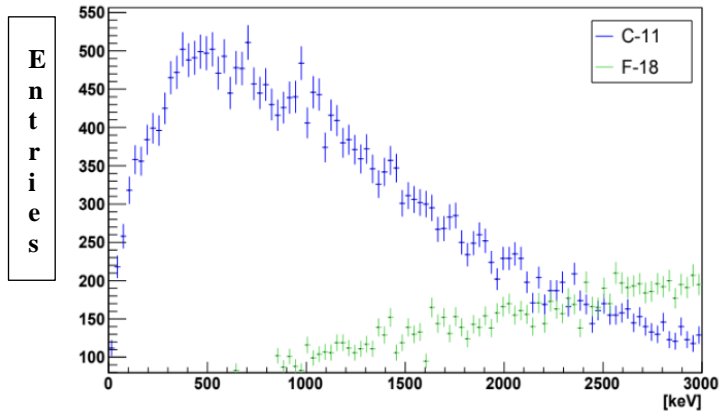
Medikal Radyo-nüklidler	Tesir Kesitleri (mbarn)	N (çıkan parçacık sayısı)	Emean (MeV)	Işınlılık (barn ⁻¹)
¹⁴ N (p,alpha) ¹¹ C (15 MeV)	7,9198	1310	2,0028	1,6541 X 10 ⁵
⁶⁴ Ni (p,n) ⁶⁴ Cu (5 MeV)	181,4612	96635	0,08965	5,3254 X 10 ⁵
¹⁸ O (p,n) ¹⁸ F (8 MeV)	59,4215	31705	0,50002	5,3356 x 10 ⁵
⁶⁸ Zn (p,2n) ⁶⁷ Ga (20 MeV)	492,0501	40736	0,33526	8,2788 x 10 ⁴
¹²⁴ Te (p,n) ¹²⁴ I (7 MeV)	253,7445	82877	0,06221	3,2661 x 10 ⁵
¹²⁴ Te (p,2n) ¹²³ I (18 MeV)	1095,7945	80443	0,1635	7,3410 x 10 ⁴
¹¹² Cd (p,2n) ¹¹¹ In (20 MeV)	1217,0561	84653	0,204	6,9555 x 10 ⁴
¹⁰⁰ Mo (p,2n) ^{99m} Tc (18 MeV)	566,3931	45257	0,21072	7,9904 x 10 ⁴
⁸⁶ Sr (p,n) ⁸⁶ Y (8 MeV)	104,9494	20452	0,10056	1,9487 x 10 ⁵

Çizelge 8.4: Optimum enerjili protonlarla ve 30 MeV enerjili protonlarla ışınlanan radyoizotoplar için üretim oranları ve optimum akımlar

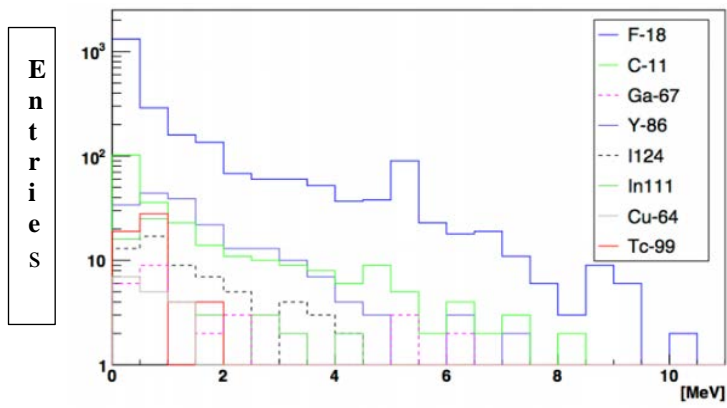
Radyonüklidler	Minimum Üretim Enerjileri (KeV)	Üretim Oranı (%) (30 MeV)	Optimum Enerjilerde Maksimum Üretim Oranları (%)	Optimum Akım (mA)
¹¹ C	6132.7	0,016	0.41 (15 mev)	2,60
^{99m} Tc	356.75	0,504	4.56 (18 mev)	2,72
¹⁸ F	1545.9	0,325	9.0 (8 mev)	0,342
⁶⁷ Ga	526.48	2,721	6.0 (20 mev)	2,96
⁶⁴ Cu	487.82	0,572	22.5 (5 mev)	0,0736
¹²³ I	289.69	1,975	8.4 (18 mev)	2,21
¹²⁴ I	246.61	0,238	10.1 (7 mev)	1,65
¹¹¹ In	322.71	1,909	7.63 (20 mev)	3,32
⁸⁶ Y	364.92	0,0237	2.5 (8 mev)	0,456



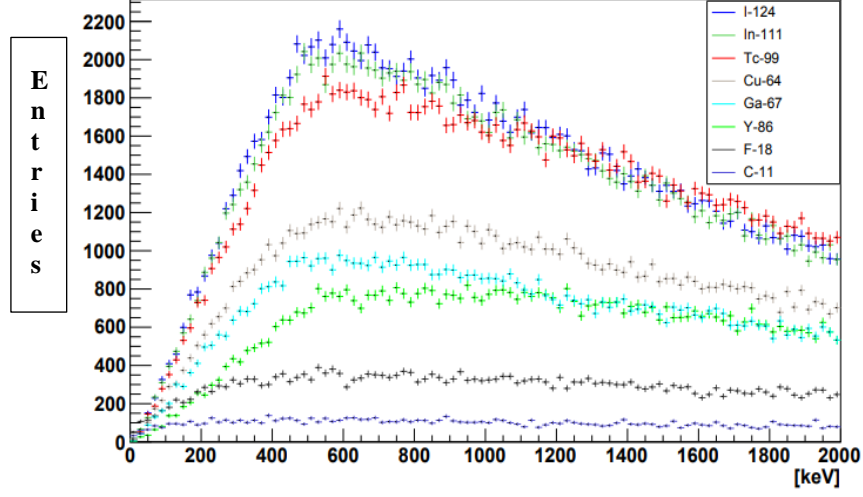
Şekil 8.1: Üretilen çekirdeklerin kinetik enerji dağılımları



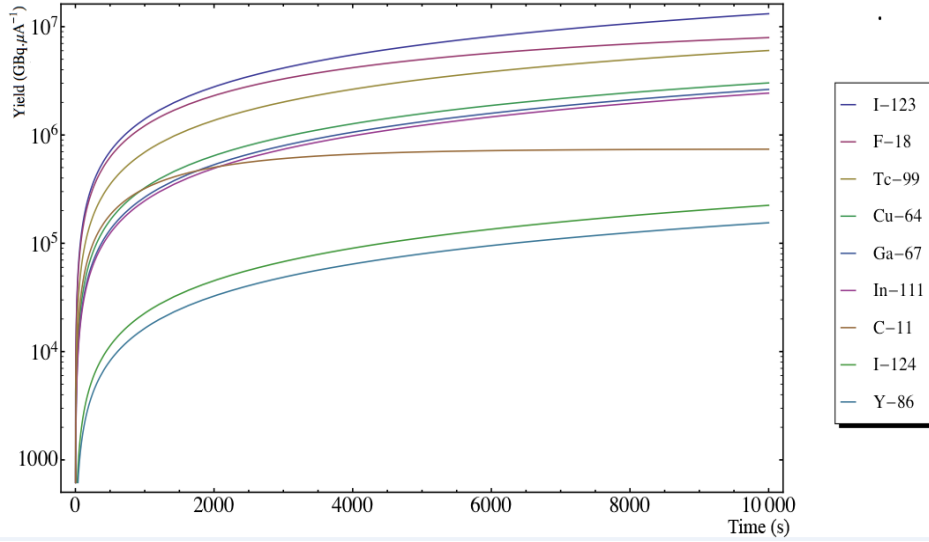
Şekil 8.2: N-14 (p,alfa) C-11 [mavi] ve O-18(p,n)F-18 [yeşil] için saçılan parçacıklarının enerji dağılımı



Şekil 8.3: Saçılan gama parçacıklarının enerji histogramı



Şekil 8.4: Dikkate alınan her bir radyoizotop üretimi için saçılan nötron parçacıklarının enerji dağılımı



Şekil 8.5: Kazancın (yields) ışınlama zamanına göre her bir radyoizotop için değerlendirilmesi

Kazanç hesaplamasına göre (bkz: şekil 8.5) 10^6 GBq.µA⁻¹ kazanç değerinde, ışınlama zamanı yeterince uzun tutulduğunda F-18, Tc-99m ve I-123 yüksek oranlar da üretilmektedir. En az kazanç değerine sahip olanlar ise I-124 ve Y-86'dır.





IX. SONUÇ

Bu çalışmada simülasyon tabanlı veri analizi yapılmıştır ve Tıbbi amaçlar için radyonüklidler, proton ışınının Geant 4 simülasyon programı üzerinde seçilen radyoizotoplara ışınlanmasıyla elde edilir. Veri analizi ve tesir kesitleri için ROOT analiz programı, hızlandırıcı parametreleri ve istatistiksel karşılaştırmalar yapılmıştır. Dünya da nükleer tıpta teşhis için en çok kullanılan radyoizotopun ^{99m}Tc veya başka bir radyoizotop olması, tedarik zincirini tamamen koparabilir ve radyoizotop kıtlığı ile karşı karşıya kalma tehlikesi yaratabilir. Sınırlı tedarikçiler, eskiyen reaktörler, ulaşım engelleri tedarik zincirinde karşılaşılan problemlerden bazılarıdır. Dünyada ^{99}Mo , 7 reaktörde üretilmiştir fakat ikisi kapatıldığı için 5 reaktör kalmıştır ve bu reaktörlerin yaş ortalaması 40'dan fazladır. Bu 5 nükleer reaktör (Filzen LM vd. 2017: 1-5):

- Yüksek Akıllı Reaktör (Hollanda)
- LVR-15 REZ Reaktör (çek cumhuriyeti)
- Maria Araştırma Reaktörü (Polonya)
- Open Pool Australian Lightwater Reaktör (Avustralya)
- Güney Afrika Temel Atomik Araştırma Tesisi (Güney Afrika)

Reaktörde üretilen ^{99}Mo kimyasal olarak ayrılmak ve saflaştırılmak üzere bir işleme tesisine aktarılır. Şu an dünyada sadece 5 tane işleme tesisi bulunur. Bunlar;

- Avustralya Nükleer Bilim ve Teknoloji Örgütü
- The Institute for Radio Elements (IRE)- Belçika
- Mallinckrodt- Hollanda
- Nordion- Kanada
- Nuclear Technology Products (NTP) Radioisotopes SOC Ltd.- Güney Afrika

Nükleer eczaneler ve hastaneler gibi son kullanıcılara $^{99}Mo/^{99m}Tc$ jeneratör şeklinde ^{99}Mo tedarik edilir. Bu teslim etmeden önce ki son işleme tesisi 8 tanedir.

Bunlar; ANSTO(Avustralya), GE Healthcare (Birleşik Krallık), IBA Molecular (Fransa), Lantheus medikal görüntüleme (ABD), Mallinckrodt (Hollanda ve ABD), Monrol (Türkiye), National Centre for Nuclear Research (NCBJ) Radioisotope Centre POLATOM (Polonya), NTP Radioisotopes SOC Ltd. Güney Afrika'dır.

Literatür de IAEA tarafından hazırlanan teknik rapora göre, medikal görüntüleme araçları kapsamında kullanılan radyofarmasötiklerin üretimi hükümetler ve sigorta şirketleri tarafından yatırımlarla desteklenmeli ve çeşitlendirilmelidir. Böylece bu alanda ki hızlı gelişmelerin devam etmesi ve yeni radyonüklidler için talebin oluşması beklenmektedir. Bu açılıma göre yakın gelecekte hızlandırıcılar (siklotronlar) ve radyoizotoplar için üretim artacağını öngörmek yanlış olmaz. Bu çalışma da ele alınan radyoizotopların üretim verimi düşük olanlar için yeni nesil çarpıştırıcılar ve yeni metodlar uygulanabilir.

Martini ve arkadaşları (Martini vd. 2018: 325-31); yüksek saflıkta Tc-99m ve Tc-99m radyofarmasötiklerini kurum içi siklotronda (GE PETtrace siklotron) üretmişlerdir. Siklotrondaki maksimum proton enerjisi 16.5 MeV, maksimum akı ise 100 μ A dir. 80 μ A ışın akımı ve 15 MeV proton enerjisi kullanılarak, hedefin 120 dk süre boyunca ışınlama koşulları altında Tc-99m nin verimi yaklaşık olarak 1.83 GBq/ μ A dir.

Amin ve arkadaşları (Amin vd. 2018: 61-67); katı ve sıvı hedeflerde PET radyonüklidlerinin üretimlerini doğrulamak için GEANT 4 tahminlerini FLUKA ve ölçümlerle karşılaştırdı. N-13, F-18, Sc-44, Mn-52, Co-55, Cu-61, Ga-68, Y-86, Zr-89 ve Tc-94 radyoizotopları 13 MeV medikal siklotron kullanılarak üretilmiş, deneysel ölçümler ve Monte Carlo kodu FLUKA ile önceki benzetimler karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma, farklı izotoplar için değişken uyum derecelerini göstermektedir. Monte Carlo sonuçlarının deneylerden ortalama mutlak sapması FLUKA için $1,4 \pm 1,6$, GEANT 4 için $0,7 \pm 0,5$ olarak bulunmuştur.

Chipinello ve arkadaşları (Chipinello vd. 2018: 92-99) Bir GE PETtrace siklotronunun 11C hedef düzeneğini modellemek için Geant4 kullanıldı. Uygun enerji aralıkları literatür verilerinden ve rutin C-11 üretimlerinden alıntılanmıştır. 11C doyumluk veriminin Monte Carlo değerlendirmesi, proton enerjisi ve hedef düzeneğin proton demetine göre açısı gibi çeşitli parametreleri değiştirerek gerçekleştirilmiştir. Tahmini 11C doyumluk verimi ilgili enerjide IAEA verileriyle

uyumlu olup, deneysel değerden yaklaşık %35 daha fazladır. Hedef sistemin daha kapsamlı modellenmesi ve termodinamik etki içermesinin gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma, Geant4'ün PET radyonüklid üretimleri için hedefleme tasarlamak ve optimize etmek için potansiyel olarak yararlı bir araç olduğunu göstermiştir.





KAYNAKLAR

- Adelstein, S. J. ve Manning, F. J.** (1995), *Isotopes for Medicine and the Life Sciences*, Washington, DC, The National Academies Press.
- Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K., Apostolakis J.** (2003). GEANT4-a simulation toolkit, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Vol. 506, pp. 250-303.
- Akdemir, Ü.Ö., Karabacak, N.İ., Atay, L.Ö.** (2017). “Nörolojik Görüntülemelerde Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntüleme Uygulamaları”, *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 1, ss.52-58.
- Akkaş, A.** (2013). “*Radyasyon Ölçüm Cihazları*”, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu, ÇNAEM
- Aksoy, T., Aydın, F., Gedik, G.K., Gülaldı, N., Gülay, E.C., Kara, P.Ö., Salancı, B.V., Kıratlı, P.Ö.** (2015). “TNTD, Çocuklarda Tc-99m ile İşaretli Radyofarmasötikler ve Florit ile Kemik Görüntüleme Kılavuzu 2.0”, *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 1, ss.24-30.
- Aluicio-Sarduy, E., Ellison, P.A., Barnhart, T.E., Cai, W., Nickles, R.J., Engle, J.W.** (2018). “PET Radiometals for Antibody Labeling”, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, cilt 61, sayı 9, ss.636–651.
- Amin, T., Infantino, A., Barlow, R., Hoehr, C.** (2018). “Validating production of PET radionuclides in solid and liquid targets: Comparing Geant4 predictions with FLUKA and measurements”, *Applied Radiation and Isotopes*, Vol 133, pp.61-67.
- Atay, L. Ö.** (2017). “Tanısal Görüntülemelerde Son Basamak: Entegre PET/MR Cihazı ve Türkiye’de İlk Deneyimler”, *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 1, ss.1-4.
- Beattie, B.J., Pentlow, K.S., O'Donoghue, J., Humm, J.L.** (2014). “A Recommendation for Revised Dose Calibrator Measurement Procedures for ⁸⁹Zr and ¹²⁴I”, *PLOS ONE Journal*, Vol 9, No 9, pp.1-8.
- Bor, D.** (2009). “*Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri*”, Ankara, Bilim Yayınevi.
- Bozkır, A. ve Koçyiğit, S.** (1995). “Lipozomların Fiziksel ve Kimyasal Stabilitelerinin İncelenmesi”, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, cilt 24, sayı 1, ss.42-51.
- Chiappiniello, A., Zagni, F., Infantino, A., Vichi, S., Cicoria, G., Morigi, M.P., Marengo, M.** (2018). “Modeling of a Cyclotron Target for the Production of C-11 with Geant4”, *Current Radiopharmaceuticals*, Vol 11, No 2, pp.92-99.
- Close, F.** (2011), *Sonsuzluk Yapbozu Kuantum Alan Kuramı ve Higgs*, Çev. İrmak Kamcez, İstanbul, Alfa Yayınevi.
- Cyclotron Co. Ltd.,** Ga-67 Production, <http://www.cyclotronzao.ru/en/products/radiochemicals/galliy-67.php>, (Erişim Tarihi: 15.05.2019).
- Demir, M.** (2014), *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*, İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 4. Baskı.

- Demir, M.** (2015). “Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Fiziği”, *Toraks Cerrahisi Bülteni*, cilt 6, ss.146-153
- Demir, M.** (2017). “Pozitron Emisyon Tomografisi/ Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Teknik Özellikler”, *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 1, ss.5-11.
- Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler Şirketi**, Monrol 99Mo/ 99mTc Jeneratör İçeriği, <https://www.monrol.com.tr/tr/17/urun-detay/montek-99mo-99mtc-jenerator>, (Erişim Tarihi: 22.03.2019).
- Elektron Hızlandırıcısı ve Işınım Tesisi (TARLA)**, Ankara Üniversitesi Hızlandırıcı Teknolojileri Enstitüsü, http://hte.ankara.edu.tr/?page_id=7309, (Erişim Tarihi: 15.04.2019).
- Ercan, M. T.** (1988). “*Radyofarmasötikler*”, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara.
- Ertay, T.** (2019). “Yeni Radyofarmasötikler ve Klinik Öncesi Görüntüleme”, *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 5, ss.1-9.
- Filzen, L. M., Ellingson, L.R., Paulsen, A.M., Hung, J.C.** (2017). “Potential Ways to Address Shortage Situations of 99Mo/99mTc”, *Journal of Nuclear Medicine Technology*, Vol 45, No 1, pp.1-5.
- GEANT4a Simulation Toolkit**, GEANT4 Geometry and Overview, <https://geant4.web.cern.ch/>, (Erişim Tarihi: 24.04.2019).
- Griffiths, D. J.** (2015), *Temel Parçacıklara Giriş*, Çev. Jale Y. Süngü vd., Ankara, Nobel Akademik Yayınları
- Gupta, R. B. ve Kompella, U. B.** (2006). “*Nanoparticle Technology for Drug Delivery*”, New York, CRC Yayınları.
- Gündoğdu, E.A., Özgenç, E., Ekinci, M., Özdemir, D.İ., Aşıkoğlu, M.** (2018). “Nükleer Tıpta Görüntüleme ve Tedavide Kullanılan Radyofarmasötikler”, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, cilt 7, sayı 1, ss.24-34.
- Batu, H.**, Bilgisayarlı Tomografi, <https://www.medikalfizik.net/2017/02/07/bilgisayarli-tomografi-bt/>, (Erişim Tarihi: 14.06.2019).
- Harborne, J. B.** (2014). “*Introduction to Ecological Biochemistry*”, London, Academic Press.
- IAEA** (2009), “Cyclotron Produced Radionuclides: Guidelines for Setting up a Facility”, *TRS: 471 sayılı raporu*, IAEA yayınları
- Ishiwata, K., Hayashi, K., Sakai, M., Kawauchi, S., Hasegawa, H., Toyohara, J.** (2017). “Determination of Radionuclides and Radiochemical Impurities Produced by in-house Cyclotron Irradiation and Subsequent Radiosynthesis of PET Tracers”, *Annals of Nuclear Medicine*, Vol 31, No 1, pp.84-92.
- Jalilian, A.R., Beiki, D., Hassanzadeh-Rad, A., Eftekhari, A., Geramifar, P., Eftekhari, M.** (2016). “Production and Clinical Applications of Radiopharmaceuticals and Medical Radioisotopes in Iran”, *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol 46, No 4, pp.340-358
- Jalilian, A., Yousefnia, H., Zolghadri, S., Khoshdel, M.R., Bolourinovin, F., Rahiminejad, A.** (2010). “Development of Radiogallium–ethylenecysteamine Cysteine Complex as a Possible Renal Imaging Agent”, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, Vol 284, No 1, pp.49–54.

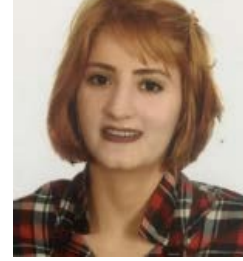
- Jan, S., Santin, G., Strul, D., Staelens, S., Assié, K., Autret, D., Avner, S., Barbier, R., Bardès, M., Bloomfield, P.M., Brasse, D., Breton, V., Bruyndonckx, P., Buvat, I., Chatziioannou, A.F., Choi, Y., Chung, Y.H., Comtat, C., Donnarieix, D., Ferrer, L., Glick, S.J., Groiselle, C.J., Guez, D., Honore, Kerhoas-Cavata, S., Kirov, A.S., Kohli, V., Koole, M., Krieguer, M., van der Laan, D.J., Lamare, F., LARGERON, G., Lartzien, C., Lazaro, D., Maas, M.C., Maigne, L., Mayet, F., Melot, F., Merheb, C., Pennacchio, E., Perez, J., Pietrzyk, U., Rannou, F.R., Rey, M., Schaart, D.R., Schmidlein, C.R., Simon, L., Song, T.Y., Vieira, J.M., Visvikis, D., Van de Walle, R., Wieërs, E., Morel, C. (2004). "GATE - Geant4 Application for Tomographic Emission: a simulation toolkit for PET and SPECT", *Physics in Medicine Biology Journal*, Vol 49, No 19, pp.4543-4561.
- Kapucu, L. Ö. ve Akdemir, Ü. Ö. (2003), "Radyonüklid Görüntüleme Temel Prensipler: C. SPECT Görüntüleme", *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Dergisi*, cilt 4, sayı 1, ss.6- 12.
- Karaçavuş, S. (2019). "Klinik Öncesi Çalışmalarda Kullanılan Görüntüleme Teknikleri", *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 5, ss. 23-29.
- Kilianb, K., Chabecki, B., Kiec, J., Kunka, A., Panas, B., Wójcik, M., Pękal, A. (2014). "Synthesis, quality control and determination of metallic impurities in ¹⁸F fludeoxyglucose production process", *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, Vol 19, Ek, pp.S22-S31.
- Koo, B. Y. ve Kong, H. J. (2019), "Development of an Aperture-type Radiation Regulator for Shielding Against Secondary Radiation from x-ray Tubes and Collimators in Computed Tomography", *Journal of Radiological Protection*, Vol 39, No 2, pp.373-386.
- Mahjabin, S., Mahzabin, T., Mahmood, Z.H., Wahab, M.A. (2015). "Evaluating Quality Control of Radiotracer 18F-FDG: Experience in the United Hospital, Bangladesh", *OMICS Journal of Radiology*, Vol 4, No 3, pp.191.
- Maltby, P. (2009), "*Radiopharmacy Quality Control*", Liverpool (UK)
- Szydło, M., Jadwiński, M., Chmura, A., Gorczewski, K., Sokół, M. (2016). "Synthesis, isolation and purification of [¹¹C]-choline", *Contemporary Oncology*, cilt 20, sayı 3, ss.229-236.
- Martini, P., Boschi, A., Cioria, G., Zagni, F., Corazza, A., Uccelli, L., Pasquali, M., Pupillo, G., Marengo, M., Loriggiola, M., Skliarova, H., Mou, L., Cisternino, S., Carturan, S., Melendez-Alafort, L., Uzunov, N.M., Bello, M., Alvarez, C.R., Esposito, J., Duatti, A. (2018). "In-house Cyclotron Production of High-Purity Tc-99m and Tc-99m Radiopharmaceuticals", *Applied Radiation and Isotopes*, Vol 139, pp.325-331.
- Nişli, S. (2010). "SPECT/BT'nin Sintgrafik Görüntüleme Yöntemlerinde Kullanımı", (*Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi*), Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi.
- Özdemir, E. ve Bedel, D. (2018). "Nükleer Kardiyolojide Yenilikler: Cihaz, Yazılım ve Radyofarmasötikler", *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 4, ss.145-156.
- Özgüven, S. ve Öneş, T. (2016). "Tek Foton Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi ile Tedavi Planlama", *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 1, ss.31-36.

- Pars Isotope Company,** Radiopharmaceutical Kits, <http://www.parsisotope.com/pages/?action=coldKits>, (Erişim Tarihi: 18.03.2019).
- Ramian, G.**, “Serbest Elektron Lazeri”, http://sbfel3.ucsb.edu/www/vl_fel.html, (Erişim Tarihi: 08.04.2019).
- Reilly, R.M., Scollard, D.A., Wang, J., Mondal, H., Chen, P., Henderson, L.A., Bowen, B.M., Vallis, K.A.** (2004). “A Kit Formulated Under Good Manufacturing Practices for Labeling Human Epidermal Growth Factor with 111-In for Radiotherapeutic Applications, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol 45, No 4, pp.701-708.
- ROOT Data Analysis Framework,** What is ROOT, <https://root.cern.ch/>, (Erişim Tarihi: 01.05.2019).
- Saha, G. B.** (2004), “*Quality Control of Radiopharmaceuticals*, In: Fundamentals of Nuclear Pharmacy”, New York, Springer Yayınları.
- Scintillator Materials Group,** Stanford University, <http://web.stanford.edu/group/scintillators/scintillators.html>, (Erişim tarihi: 12.08.2019).
- Selinova, S.V., Lavallée, E., Senta, H., Caouette, L., Sader, J.A., van Lier, E.J., Zyuzin, A., van Lier, J.E., Guérin, B., Turcotte, E., Lecomte, R.** (2015). “Radioisotopic Purity of Sodium Pertechnetate Tc-99m Produced with a Medium-Energy Cyclotron: Implications for Internal Radiation Dose, Image Quality, and Release Specifications”, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol 56, No 10, pp.1600-1608.
- SESAME Beamlines,** <https://www.sesame.org.jo/machine-and-beamlines/beamlines>, (Erişim Tarihi: 20.04.2019).
- Smith, N. B. ve Webb, A.** (2011), *Introduction to Medical Imaging: Physics, Engineering and Clinical Applications*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Soytürk, F. B. ve Tarımcı, N.** (2000). “Çoklu Emülsiyonlar ve Kozmetiklerde Kullanımı”, *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, cilt 25, ss.11-20.
- Stanford Medicine,** What is Nuclear Medicine, http://med.stanford.edu/nuclearmedicine/patient_care.html, (Erişim Tarihi: 01.01.2019).
- Tanabashi, M., Hagiwara, K., Hikasa, K., Nakamura, K., Sumino, Y., Takahashi, F., Tanaka, J., Agashe, K., Aielli, G., Amsler, C., Antonelli, M., Asner, D.M., Baer, H., Banerjee, Sw., Barnett, R.M., Basaglia, T., Bauer, C.W., vd.** (2018), “*Particle Physics Booklet*”, Regents of the University of California, Particle Data Group, Phys.Rev.D98, 030001
- Tanrıkut, A.** (2016), “Dairesel Hızlandırıcılar da Radyofarmasötik Üretimi”, 28. *Ulusal Nükleer Tıp Kongresi*, 6-10 Nisan, İzmir
- Taşcı, C., Ülker, Ö., Ertay, T., Taner, M.S., Soylu, A.A.** (2003). “Radyofarmasötikler İçin Kalite Kontrol Yöntemleri Kılavuzu”, *Turkish Journal of Nuclear Medicine*, cilt 12, ss.137-148.
- Teksöz, S. ve Müftüler, F. Z. B.** (2019). “Radioisotopic and Biomedical Applications in Nuclear Medicine”, *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 5, ss.10-14.
- Theobald, A. E.** (1994). “*Quality Control of Radiopharmaceuticals*”. In Sampson C. B. “Text Book of Radiopharmacy”, Cambridge, UK, Gordon & Breach Yayınları.

- Türkiye Atom Enerjisi Kurumu**, Doğal ve Yapay Radyoaktivite Nedir, <https://www.taek.gov.tr/ogrenci/sf3.html>, (Erişim tarihi: 12.07.2019).
- Türkiye Atom Enerjisi Kurumu**, Radyasyon ve Biz-Radyoaktivite, <https://www.taek.gov.tr/ogrenci/sf3.html>, (Erişim Tarihi: 12.03.2019).
- Türkiye Atom Enerjisi Kurumu**, Radyoizotop, Radyofarmasötik Üretimi Ve Işınlama Hizmetleri, <https://www.taek.gov.tr/tr/online-islemler/e-taek-hizmetleri/1637-sterilizasyon-basvurusu.html>, (Erişim Tarihi: 12.07.2019).
- Türkiye Atom Enerjisi Kurumu**, (2019). Türkiye'de Radyasyon Kaynakları 2018, <https://www.taek.gov.tr/tr/component/remository/func-startdown/1852/lang,tr-tr/?Itemid=301>, (Erişim Tarihi: 01.04.2019).
- Users Guide V8.1 from GATE**, Collaborative Documentation Wiki, <http://www.opengatecollaboration.org/sites/default/files/GATEUsersGuideV8.1.pdf>, (Erişim Tarihi: 13.06.2019).
- Ünak, P.** (2009), “Sağlık Bilimlerinde Nükleer Uygulamalar”, *X. Ulusal Nükleer Bilimler ve Teknolojileri Kongresi*, Nükleer. Bilimler Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi, cilt 1, ss.13 -26.
- Ünak, P.** (2019). “Birden Fazla Görüntüleme Sisteminde Kullanılabilen Görüntüleme Problemleri”, *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 5, ss.15-22.
- Vural, G.Ü. ve Özer, Y. A.** (2015). “Nükleer Tıpta İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Teranostik Kullanımları”, *Nükleer Tıp Seminerleri*, cilt 2, ss.109-119,
- Vural, M., Turhan, Ş., Karadağ, M., Çakır, İ.T., Demircioğlu, B., Parmaksız, A., Yücel, H.** (2004). “Düşük Enerjili (<50 MeV) Siklotron Tipi Bir Hızlandırıcı ile ^{55}Co , ^{57}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu Radyoizotoplarının Üretilirliği ve Potansiyel Uygulama Alanları” *Ankara Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi (ANAEM)*, Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fizik Bölümü.
- Wadsak, W. ve Mitterhauser, M.** (2010). “Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT”, *European Journal of Radiology*, Vol 73, No 3, pp.461-469.
- Xie, Q., Zhu, H., Wang, F., Meng, X., Ren, Q., Xia, C., Yang, Z.** (2017). “Establishing Reliable Cu-64 Production Process: From Target Plating to Molecular Specific Tumor Micro-PET Imaging”, *Molecules Journal*, Vol 22, No 4, pp.641.
- Yavaş, Ö.** (2015). “Türk Hızlandırıcı Merkezi: Bilimsel, Endüstriyel ve Teknolojik Görünüm ve Beklentiler”, *Türkiye-CERN İş Birliği Konferansı*, TOBB, Ankara
- Yüksel, A. N.** (2008). “Siklotron Tipi Hızlandırıcı Kullanılarak Radyoizotop Üretimi ve Bu Radyoizotopların Medikal/Endüstriyel Alanlarda Kullanımı”, *(Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi)*, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi.
- ZAG Zyklotron AG**, What's the Shelf Life of [123I]-NaI-FZK, <http://www.zyklotron-ag.de/en/production-technology/i-123-product-specification/21-mainlevel/production-technology>, (Erişim Tarihi: 14.07.2019).



ÖZGEÇMİŞ



Ad-Soyad: Şeydanur Akçay

Doğum Tarihi: 18.08.1992

E-posta: seydabilici56@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

- **LİSE:** 2010, Necip Fazıl Kısakürek Lisesi
- **LİSANS:** 2015, İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü
- **YÜKSEK LİSANS:** 2020, İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Fiziği YL

SERTİFİKALAR VE KURSLAR:

- Girişimcilik Sertifikası/ Haziran 2014 (İstanbul Üniversitesi)
- İstanbul Üniversitesi 5. Fizik Çalıştayı / 19-20 Şubat 2015 (İstanbul Üniversitesi)