

154187

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**meso-2,3-DİMERKAPTOSUKSİNİK ASİDİN SENTEZİ,
^{99m}Tc ile İŞARETLENMESİ, KİT FORMÜLASYONU
ve KALİTE KONTROLÜ**

Kimyager Duygu CEYLAN

FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ



Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şeniz KABAN



Jüri Üyesi
Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU



Jüri Üyesi
Prof. Dr. Huriye KUZU

İSTANBUL, 2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	i
KISALTIMA LİSTESİ	ii
AÇIKLAMA LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÇİZELGE LİSTESİ	v
ÖNSÖZ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. NÜKLEER TIP ve RADYOAKTİVİTE	3
2.1 Nükleer Tıp Tarihi	3
2.2 Genel Bilgi	3
2.3 Radyasyondan Korunma	5
2.3.1 Dış ve İç Radyasyonlardan Korunma Yöntemleri	5
2.3.1.1 Zaman Kuralı	5
2.3.1.2 Mesafe Kuralı	5
2.3.1.3 Zırhlama Kuralı	6
2.3.1.3.1 Alfa Işınlmasının Zırhlanması	6
2.3.1.3.2 Beta Işınlmasının Zırhlanması	6
2.3.1.3.3 Gama Işınlmasının Zırhlanması	7
2.3.2 Kişisel İzleme (Personel Monitoring)	7
2.3.2.1 Doz Okumaları Ek Bir Cihaza İhtiyaç Gösteren, Bir Zaman Aralığında Alınan Toplam Radyasyon Dozunu Ölçen Cihazlar	7
2.3.2.2 Alınan Radyasyon Dozlarını Doğrudan Doğruya Okumayı Mümkün Kılan Doğrudan Okumalı Cihazlar	8
2.3.3 Radyasyon Sınırlamasında Temel Güvenlik Standartları	8
3. RADYONÜKLİDLER VE TEKNESYUM	9
3.1 Teknesyumun Özellikleri	10
3.1.1 Fiziksel Özellikleri	10
3.1.2 Kimyasal Özellikleri	10
3.1.3 Teknesyumun İndirgenmesi	11

3.1.4	⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc Jeneratörleri.....	12
3.2	Radyonüklidlerle İşaretleme Yöntemleri.....	15
3.2.1	Teknesyum İle İşaretleme.....	16
3.3	Kitler.....	17
3.3.1	İndirgenler.....	17
3.3.2	Antioksidanlar.....	17
3.3.3	Tamponlar.....	18
3.4	^{99m} Tc Radyofarmasötikleri.....	18
4.	İDEAL RADYOFARMASÖTİK.....	22
5.	RADYOFARMASÖTİKLERDE YAPILAN KALİTE KONTROLLERİ.....	23
5.1	Radyonüklidik Saflık.....	23
5.2	Radyokimyasal Saflık.....	24
5.2.1	İnce Tabaka Kromatografisi.....	25
5.3	Kimyasal Saflık.....	26
5.4	Radyoaktivite Miktar Tayini (Radyoassay).....	27
5.5	Kararlılık.....	27
5.6	Biyodağılım.....	28
5.7	Biyolojik Testler.....	28
6.	^{99m} Tc-DİMERKAPTOSUKSİNİK ASİD (^{99m} Tc-DMSA).....	30
7.	MATERYAL.....	32
7.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	32
7.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	33
8.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR.....	34
8.1	meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asid (2,3-Ditiyo-meso-tartarik asid).....	34
8.1.1	Sentezi.....	34
8.1.2	Özellikleri.....	38
8.2	^{99m} Tc DMSA'nın Hazırlanması.....	39
8.2.1	Kalay(II) Klorür Çözeltisinin Hazırlanması.....	39
8.2.2	DMSA Kitinin Hazırlanması.....	39
8.2.3	DMSA'nın ^{99m} Tc İle İşaretlenmesi.....	39
8.2.4	Radyokimyasal Saflık Kontrolü.....	40
8.2.4.1	İnce Tabaka Kromatografisi (TLC).....	40
8.2.4.2	Hızlı İnce Tabaka Kromatografisi (ITLC).....	41
8.2.5	Kararlılık.....	46
8.3	DMSA'nın Farklı pH Değerlerinde Hazırlanması.....	46
8.4	DMSA'nın Farklı DMSA:Sn ²⁺ Oranlarında hazırlanması.....	50
8.5	Sentezlenen DMSA'nın ^{99m} Tc ile İşaretlenmesi.....	54
9.	SONUÇ.....	56
	KAYNAKLAR.....	59
	ÖZGEÇMİŞ.....	61

SİMGE LİSTESİ

A	Aktivite
α	Alfa ışını
β	Beta ışını
Bq	Becquerel
Ci	Curie
γ	Gama ışını
KBq	Kilo Becquerel
keV	Kilo elektron volt
^{85}Kr	85-Kripton
MBq	Mega Becquerel
mCi	mili Curie
mSv	mili Sievert
^{99}Mo	99-Molibden
Sv	Sievert
^{99}Tc	99-Teknesyum
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	99m-Teknesyum
$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	99m-Teknesyum Perteknetat
^{235}U	235-Uranyum
^{133}Xe	133-Ksenon

KISALTMA LİSTESİ

cpm	Dakikadaki sayım miktarı
ÇNAEM	Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi
IAEA	International Atomic Energy Agency
ICRU	International Committee of Radiation Units
ITLC	Hızlı ince tabaka kromatografisi
SI	International System of Unit
TAEK	Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
TLC	İnce tabaka kromatografisi



AÇIKLAMA LİSTESİ

Agregat	Küme, yığın.
Albumin	Hayvansal dokularda ve çeşitli besin maddelerinde bulunan bir cins protein.
Apirojen	Pirojen olmayan.
Elektron yakalama	Atom çekirdeğinin yakın yörüngedeki bir elektronu yakalayarak yeni bir nüklid oluşturması.
Eluat	Sağım sonucu elde edilen madde.
Fizyon	Bölünme.
Füzyon	Çekirdek birleşmesi.
Freeze-drying	Dondurarak kurutma, liyofilize etme.
Gastrointestinal	Mide ve barsak ile ilgili.
Gonadlar	Üreme organları
in vitro	Cam tüp içinde, test tübü içinde.
in vivo	Canlı içinde, canlı vücudunda.
İzomer	Enerjileri hariç tüm özellikleri aynı iki nüklid.
İzomerik geçiş	Birbirinin izomeri olan iki nüklidden yüksek enerjili olanın gama ışınları yayarak düşük enerjili olana dönüşmesi.
İzotonik	Organizmanın hücre içi ve hücre dışı sıvılarının osmotik basıncına eşit bir osmotik basınç gösteren konsantrasyondaki çözelti.
Kolime etmek	Gama kamerada, gama ışınlarının geçişinin kolimatör tarafından düzenlenmesi.
Kontaminasyon	Bulaşma.
Korteks	Bir organın yüzeysel bölümleri (kabuk).
Lezyon	Patolojik değişim gösteren doku bölgesi.
Liyofilizasyon	Sıvı maddelerin süratle dondurulup, vakum altında kurutulması veya suyunun uçurulması.
Miyokardiyal	Kalp kasılmasıyla ilgili.
Mukoza	Vücuttaki iç boşlukları döşeyen, dış ortamla doğrudan ya da dolaylı bağlantısı bulunan zar.
Paratiroid	Tiroidi örten bağ doku kılıfı içinde ikisi üstte, ikisi altta yer alan 4 salgıbezi
Patolojik	Hastalıklarla ilgili.
Perfüzyon	Bir sıvının doku içine geçmesi.
Pirojen	Vücut ısısının yükselmesine neden olan herhangi bir etken (bakteri toksini ve yabancı protein gibi).
Proksimal	Bir bütünde merkeze yakınlık.
Radyoliz	Bir maddenin radyoaktivite etkisi ile bozunması.
Rem	Röntgenin insan için eşdeğeri.
Röntgen	Normal hava şartlarında havanın 1 kg'ında 2.58×10^{-4} coulomb'luk (+) ve (-) iyonlar oluşturan X ve gama ışınlarının miktarı.
Sievert	100 rem'e (roentgen equivalent man) eşit iyonize radyasyon birimi.
Sintigrafi	Vücuda radyoaktif izotoplar verilerek uygulanan bir tanı yöntemi.
Sistein	Sülfhidril grubu (-SH) içeren aminoasid.
Steril	Hastalık yapıcı olan veya olmayan mikroorganizmalardan bütünüyle arındırılmış.
Tiroid	Boynun ve gırtlığın önünde, soluk borusunun üstünde yer alan salgıbezi

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Radyasyonun girciliği.....	7
Şekil 3.1 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörü.....	13
Şekil 3.2 ^{99}Mo 'un Bozunma şeması	14
Şekil 3.3 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Jeneratörünün iç görüntüsü	15
Şekil 3.4 Bazı $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Radyofarmasotiklerinin lokalize oldukları organlar.....	19
Şekil 5.1 Radyokimyasal saflık kontrolünde kullanılan NaI(Tl) dedektörlü gama sayıcı.....	24
Şekil 5.2 TLC ve ITLC tabakalarının kromatografi kabı içindeki görünümleri.....	26
Şekil 5.3 Radyonüklidlerin aktivite miktarlarını ölçmek için kullandığımız doz kalibratörü ...	27
Şekil 6.1 TC(DMSA) $_2$ 'nin yapısı.....	30
Şekil 8.1 meso-2,3-bis-(Asetiltiyo)suksinik asidin moleküler modeli.....	34
Şekil 8.2 meso-2,3-bis-(Asetiltiyo)suksinik asidin IR spektrumu	35
Şekil 8.3 meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asidin moleküler modeli.....	36
Şekil 8.4 meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asidin IR spektrumu	37
Şekil 8.5 Radyoaktif maddelerle çalışmak için düzenlenen ortam	40
Şekil 8.6 Serbest $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (perTeknetat) referansının etil metil keton ile yapılan ITLC si.....	42
Şekil 8.7 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DMSA' nın etil metil keton ile yapılan ITLC si.....	43
Şekil 8.8 % 0.9 luk Sodyum klorür hareketli fazı ile yapılan TLC	43
Şekil 8.9 n-Butanol:asetik asid:su (3:2:3) hareketli fazı ile yapılan TLC.....	44
Şekil 8.10 pH 3.5 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi	47
Şekil 8.11 pH 4.5 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi	47
Şekil 8.12 pH 5.5 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi	48
Şekil 8.13 pH 6.5 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi	48
Şekil 8.14 pH 7.5 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi	49
Şekil 8.15 pH 8.3 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi	49
Şekil 8.16 DMSA:Sn $^{2+}$ oranı 1:1 için % 0.9 luk NaCl ile yapılan TLC	51
Şekil 8.17 DMSA:Sn $^{2+}$ oranı 1:1 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan TLC	51
Şekil 8.18 DMSA:Sn $^{2+}$ oranı 2:1 için % 0.9 luk NaCl ile yapılan TLC	52
Şekil 8.19 DMSA:Sn $^{2+}$ oranı 2:1 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan TLC	52
Şekil 8.20 DMSA:Sn $^{2+}$ oranı 3:1 için % 0.9 luk NaCl ile yapılan TLC	53
Şekil 8.21 DMSA:Sn $^{2+}$ oranı 3:1 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan TLC	53

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1	Organizma ve bazı organlar için izin verilen doz sınırları (Sievert cinsinden) 8
Çizelge 3.2	En önemli ^{99m}Tc radyofarmasötikleri ve kullanım alanları 20
Çizelge 8.3	Farklı pH değerlerine ait kromatografi sonuçları..... 50
Çizelge 8.4	Farklı DMSA: Sn^{2+} oranlarına ait kromatografi sonuçları 54
Çizelge 8.5	Sentezlenen meso-2,3-Dimerkaptosuksinik aside ait kromatografi sonuçları 55



ÖNSÖZ

Bu çalışmanın radyoaktiviteyle ilgili bölümleri Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi Radyoizotop ve Radyofarmasötik Bölümü Laboratuvarlarında, sentez kısımları ise Yıldız Teknik Üniversitesi Organik Kimya Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmalarım esnasında bana zaman ayıran, yapıcı eleştirileriyle yol gösteren, yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şeniz Kaban'a çok teşekkür ederim.

Bu projenin belirlenmesinde, deney ortamının sağlanmasında yardımcı olan ve her konuda verdiği bilgilerle bana yol gösteren ÇNAEM Radyoizotop ve Radyofarmasötik Bölüm Başkanı Sayın Dr. A. Fadıl Akgün'e maddi ve manevi desteğinden ötürü çok teşekkür ederim.

Bütün ÇNAEM Radyoizotop ve Radyofarmasötik Bölümü çalışanlarına bana verdikleri bilgilerden, radyofarmasötiklerin kalite kontrolü ile ilgili yardımlarından ve desteklerinden ötürü çok teşekkür ederim. Ayrıca bu bölümde, çalışmalarımı birlikte sürdürdüğüm arkadaşlarıma moral ve bilgi desteklerini benden esirgemedikleri için çok teşekkür ederim.

Sentezle ilgili verdikleri bilgiler ve yardımlarından dolayı başta Mustafa Kemal Gümüş olmak üzere YTÜ Organik Kimya Laboratuvarındaki bütün arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tezime verdiği maddi ve manevi destekten ve yararlı bilgilerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Hikmet Bayhan'a çok teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca benden maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, her konuda bana anlayışlı davranan bütün aile fertlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Günümüzde nükleer tıp çalışmalarında, çeşitli organları görüntülemeye, hastalıkların teşhis ve tedavisinde radyofarmasötikler kullanılmaktadır.

Radyofarmasötiklerin radyokimyasal saflığı iyi bir organ görüntülemesi yapılması açısından çok önemlidir.

Statik böbrek görüntüleme ajanı olan ^{99m}Tc -DMSA radyofarmasötiği asidik ortamda, yumuşak doku tümör görüntülemesinde kullanılan $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA bazik ortamda hazırlanmaktadır.

Bu çalışmada, bir ^{99m}Tc -DMSA radyofarmasötiğinin tümüyle hazırlanarak, bu radyofarmasötiğin ülkemizde de üretilir hale geçmesinin sağlanması ve ülke ekonomisine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Bu yüzden ^{99m}Tc -DMSA hazırlandı ve ince tabaka ve hızlı ince tabaka kromatografileriyle radyokimyasal saflık kontrolleri yapıldı. ^{99m}Tc 'i farklı oksidasyon derecesinde olan $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA ile kimyasal farklılıkları in vitro olarak incelendi.

pH değeri arttırıldığında $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA'nın miktarının arttığı belirlendi.

Kalay(II) klorür miktarındaki değişimin ^{99m}Tc -DMSA ve $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA verimini etkilediği gözlemlendi.

meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asid saf olarak sentezlendi ve ^{99m}Tc ile işaretlendiğinde yüksek verim elde edildiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Böbrek görüntüleme, ^{99m}Tc -DMSA, yumuşak doku tümör görüntülemesi, $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA, meso-2,3-dimerkaptosuksinik asid, radyokimyasal saflık, TLC, ITLC, pH, kalay(II) klorür.

ABSTRACT

Nowadays, radiopharmaceuticals are used for imaging of the organs, diagnosis and therapy of diseases in nuclear medicine studies.

Radiochemical purity of radiopharmaceuticals is very important for doing a good organ imaging.

Radiopharmaceutical of ^{99m}Tc -DMSA, which is a static kidney-imaging agent, is prepared in acidic media and $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA, which is used for imaging of soft tissue tumors, is prepared in basic media.

In this study, we purposed to prepare the radiopharmaceutical of ^{99m}Tc -DMSA entirely, make it produced in our country and give some help to country economy.

For this reason, radiopharmaceutical of ^{99m}Tc -DMSA was prepared, its radiochemical quality control was done by means of thin layer and instant thin layer chromatography. The chemical differences between ^{99m}Tc -DMSA and $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA, which has the different oxidation state of ^{99m}Tc , are examined by in vitro studies.

It was determined that the amount of $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA was increased when pH value was raised.

It was observed that the change of stannous(II) chloride effected the amounts of ^{99m}Tc -DMSA and $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA.

meso-2,3-Dimercaptosuccinic acid was synthesized purely and it was seen that the high yield was taken when it was labeled with ^{99m}Tc .

Keywords: Kidney-imaging, ^{99m}Tc -DMSA, imaging of soft tissue tumors, $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA, meso-2,3-dimercaptosuccinic acid, radiochemical purity, TLC, ITLC, pH, stannous(II) chloride.

1. GİRİŞ

Nükleer tıpta çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde, organların görüntülenmesi ve fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılmak üzere radyoizotoplardan faydalanılarak elde edilen radyoaktif bileşiklere radyofarmasötik adı verilmektedir.

Bir radyofarmasötik, istenen organda lokalize olabilen bir biyoaktif bileşen ile ona bağlanabilen bir radyonüklidden oluşmaktadır. Bunun yanında bir element (^{133}Xe ve ^{85}Kr gibi) ya da bir iyon ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) formunda radyofarmasötikler de kullanılabilir. Biyoaktif bileşen ilgili organda lokalize olabilmekte, radyoizotop ise bileşen lokalizasyonunun sağlandığı organda ışınım yaparak dedeksiyon imkanı sağlamaktadır.

Tanı amacıyla kullanılan radyonüklidin, mümkün olan en az dozla en yüksek foton verimini sağlaması gerekmektedir. Bu nedenle gama ışınları nükleer tıpta tanı amacıyla; daha yüksek enerjili alfa ve beta ışınları ise dokuyu tahrip etme özelliklerinden dolayı tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar.

Tanı amacıyla uygulanan radyofarmasötüğün iyonlaştırıcı özelliklerinin az olması ve daha girici olan 30-300 keV arasındaki enerjiye sahip olan gama ışınları yayması istenmektedir. Ayrıca vücudun ve belirli organların alacağı dozun az olması için fiziksel yarı ömrü de kısa olmalıdır.

Teşhis amaçlı nükleer tıpta teknesyum radyofarmasötikleri çok önemli ve yaygın olup görüntüleme yöntemlerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bunlar kullanıma hazır liyofilize kitlerin $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile işaretlenmesiyle hazırlanmaktadır.

Birçok $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -işaretli radyofarmasötik, radyoaktif merkez atomunun her bir ligand molekülüne en az iki bağ ile bağlandığı suda çözünebilen çelatlar olup, biyolojik dağılımı ligand moleküllerinin yapısıyla ilgilidir.

Radyofarmasötikler insanlara verildikleri için steril ve apirojen olmalı ve diğer ilaçlara uygulanan kalite kontroller işlemlerine tabi tutulmalıdırlar. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radyofarmasötiklerinin kalite kontrollerinin iyi bir şekilde yapılması, hastaya verilecek doz miktarı, radyofarmasötüğün hedef organa gitme yüzdesi ve iyi bir görüntü alınması açısından çok önemlidir.

Teknesyum 0'dan +7'ye kadar oksidasyon derecelerine sahiptir. Bu yüzden hazırlanan kit çözeltisinin pH'ına, DMSA:Sn²⁺ oranına ve reaksiyonun bekleme süresine bağlı olarak farklı

koordinasyon sayılı ^{99m}Tc -DMSA kompleksleri oluşmaktadır.

Böbrek görüntülemesinde kullanılan ^{99m}Tc -DMSA kompleksindeki ^{99m}Tc , koordinasyon sayısı 6 olacak şekilde, DMSA ligandıyla koordine kovalent bağlar yapmaktadır.

^{99m}Tc -DMSA böbreklerin morfolojik görüntülemesinde, kantitatif böbrek fonksiyonunun ve fonksiyonel böbrek kütesinin belirlenmesinde kullanılan bir radyofarmasötiktir.

^{99m}Tc -DMSA radyofarmasötiği oluşturulurken bazı safsızlıklar da meydana gelmektedir. Bunlar;

- i) Dimerkaptosüksinik aside bağlanmamış serbest $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (perteknetat)
- ii) Hidrolize olmuş teknesyum ($^{99m}\text{TcO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)
- iii) Yumuşak doku tümör görüntülemesinde kullanılan $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ 'dır.

Safsızlıklar böbrek dışında başka organlarda tutularak görüntüleme kalitesini bozdukları için ^{99m}Tc -DMSA ile birlikte mümkün olduğunca az safsızlık oluşması istenmektedir.

Bu sebepten dolayı bu çalışmada meso-2,3-dimerkaptosüksinik asidin sentezlenmesi, ^{99m}Tc -DMSA'nın en iyi şekilde hazırlanarak, kalite kontrollerinin dikkatlice yapılması ve radyokimyasal safsızlıkların mümkün olduğunca düşük seviyede tutulması amaçlanmaktadır.

2. NÜKLEER TIP ve RADYOAKTİVİTE

2.1 Nükleer Tıp Tarihi

Nükleer tıp çok yönlü ve karmaşık bir geçmişe sahip olup kökeni birçok bilimsel buluşa dayanmaktadır. Radyoaktiflik 1896'da Henri Becquerel tarafından keşfedilmiştir. 1898'de M.S. Curie yaptığı deneylerle radyoaktif ışınların varlığını kanıtlamış, 1903'de Pierre Curie kalorimetrik ölçümlerle radyumun bir gramının verdiği enerjinin 140 cal/saat olduğunu göstermiştir. Daha sonra 1934 yılında "yapay radyoaktivite" bulunmuştur. Yapay radyoaktivitenin ilk uygulaması 1937 yılında Berkeley'deki Kaliforniya Üniversitesinde bir lösemi hastasının tedavi edilmesi ile gerçekleşmiştir.

Altmışlı yılların ortalarında nükleer ilaçlardaki gelişmelerle nükleer tıp olağanüstülükten çıkıp, bir uzmanlık disiplini haline gelmiştir.

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

1980'lerde radyofarmasötiklerin kullanımıyla kalp hastalıkları gibi hastalıkların teşhisi yapılmış, nükleer tıp kameraları ve bilgisayarlarında gelişmeler olmuştur. Bugün yaklaşık 100 farklı nükleer ilaç işlemiyle vücuttaki başlıca her organ sistemiyle ilgili başka hiçbir prosedürden alınamayacak bilgiler alınabilmektedir. Bu yüzden nükleer tıp, tıp biliminin teşhis ve tedavi araçlarında önemli bir uzmanlık alanı olmuştur [1].

2.2 Genel Bilgi

Kararsız atom çekirdeklerinin, dışarıdan enerji almadan kendiliğinden parçalanarak, elektromanyetik radyasyonlar yayınlamak suretiyle başka atom çekirdeklerine dönüşmesine radyoaktif parçalanma veya bozunma (decay) denilmektedir. Radyoaktivite kontrol edilemeyen bir olaydır; yavaşlatılamaz ve durdurulamaz. Zayıflayan bir tempo ile tükeninceye kadar sürmektedir (Yaşar vd., 2002).

Nüklid, yörüngesel elektronları olan herhangi bir çekirdektir (Cantez ve Görpe, 1992). Bu

çekirdek kararsız veya radyoaktif ise kendiliğinden parçalanarak ya da α , β veya γ ışınları yayarak bozunmakta ve radyonüklid adını almaktadır. Bir radyonüklid bu ışınların tümünü yayabileceği gibi birini ya da ikisini de yayabilmektedir (Saha, 1979).

Başlangıçtaki radyonüklide ana nüklid, bozunma sonucu oluşan yeni radyonüklide ürün nüklid denilmektedir (Cantez ve Görpe, 1992). Ürün nüklid de bozularak başka radyonüklidler oluşturabilmektedir.

Belli bir zaman başlangıcındaki radyoaktif atomların yarısının parçalanması için geçen süre fiziksel yarı ömür (T_f veya $T_{1/2}$); vücuda alınan radyoaktif maddenin biyolojik yollardan (idrara, tükürük, terleme, solunum vs.) vücut dışına atılarak başlangıçtaki miktarının yarıya inmesi için geçen süre ise biyolojik yarı ömür (T_b) olarak tanımlanmaktadır. Vücuda alınan radyoaktif maddeler aynen radyoaktif olmayan izotopları gibi metabolik işleme tabii tutulmaktadırlar. Vücuda alınan radyoaktif maddeler hem fiziksel, hem de biyolojik yollardan yarılandıkları için bu iki terimi de birlikte ifade eden üçüncü bir yarılanmadan bahsedilmektedir. Fiziksel yarılanma ve biyolojik eliminasyon ile radyonüklidlerin başlangıçtaki miktarlarının yarıya düşmesi için geçen süreye efektif yarı ömür (T_e) denilmektedir.

Uluslararası Radyasyon Birimleri Komisyonu (ICRU) aktivitenin temel birimini Curie (Ci) olarak tanımlamıştır. 1 Curie saniyede 3.7×10^{10} parçalanma yapan radyoaktivite miktarıdır. ICRU 1971 yılında SI birimlerini kabul etmesiyle aktivite birimi Becquerel (Bq) olarak kullanılmaya başlanmıştır (Yaşar, 2002). 1 Becquerel, saniye başına bir parçalanma yapan radyoaktivite miktarıdır. Başka bir ifadeyle Becquerel, bozunma hızı 1 saniye^{-1} olan radyoaktiviteye karşılık gelmektedir. Curie ile Becquerel arasında şöyle bir eşitlik bulunmaktadır (Demir, 2000):

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq} \text{ veya } 1 \text{ Bq} = 0.27 \times 10^{-10} \text{ Ci}$$

Hastalıkların teşhis ve tedavisi amacıyla kullanılan radyoaktif bileşiklere radyofarmasötik (Saha, 1979); radyofarmasötiklerin yapımı, kontrolü ve uygulanması ile uğraşan bilim dalına radyofarmasi denilmektedir (Çakır, 2003).

Nükleer tıpta kullanılan radyofarmasötiklerin yaklaşık %95'i teşhis, %5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Radyofarmasötiklerin genellikle farmakolojik etkileri yoktur, çünkü birçok durumda izleyici olarak kullanılmaktadırlar. Tanı amacıyla vücuda eser miktarlarda

verildiklerinde doz cevap ilişkisi de göstermezler. Giriş bölümünde anlatıldığı gibi bir radyofarmasötik, bir radyonüklid ve bir biyoaktif bileşenden oluşmaktadır. Radyofarmasötikler, öncelikle teşhis amaçlı kullanıldıkları için, gerçek anlamda ilaç değildirler (Saha, 1979).

2.3 Radyasyondan Korunma

Canlı varlıklar yaşamları süresince uzaydan gelen ve yeryüzünden yayınlanan radyasyonlardan oluşan bir iyonlayıcı radyasyon ortamı içinde yaşamaktadırlar. Alman fizikçisi W.C. Roentgen'in 1895 yılında kendi adıyla bilinen ışınları keşfi ile insanlar iyonlaştırıcı radyasyonlarla tanışmışlardır. Madde içinden kolayca geçen ve gözle görünmeyen bu ışınlar radyasyon denilmektedir. Radyasyonla bir atomun elektronlarından bir veya birkaçının yörüngelerinden koparılması serbest hale geçmesi olayına iyonizasyon, madde ile etkileşmesi durumunda iyonlaşma meydana getiren radyasyonlara da iyonlayıcı radyasyon denilmektedir. X, alfa, beta, gama ışınları ve nötronlar dokudan geçince iyonizasyon oluşturdukları için, bunlara iyonize ışınlar denilmektedir (Yaşar vd., 2002).

2.3.1 Dış ve İç Radyasyonlardan Korunma Yöntemleri

Dış radyasyondan korunmak ve vücut dışındaki kaynaklardan alınan radyasyon dozlarını uluslararası standartlarda tutabilmek için zaman, mesafe ve zırhlama olmak üzere üç fiziksel korunma yönteminden yararlanılmaktadır (Yaşar vd., 2002).

2.3.1.1 Zaman Kuralı

Radyasyonla yapılan işlemlerde alınan dozla zaman arasındaki ilişki şu şekildedir:

$$\text{DOZ} = \text{DOZ HIZI} \times \text{ZAMAN}$$

Bu bağıntıya göre dozla zaman doğru orantılı olarak değişmekte olduğu için radyoaktif madde ve radyasyon cihazlarının yanında gerekenden fazla süre kalmamak gerekmektedir.

2.3.1.2 Mesafe Kuralı

Kişilerin maruz kaldığı radyasyon şiddeti, radyasyon kaynağına yeteri kadar uzak durulmasıyla

istenildiği kadar azaltılabilmektedir.

Radyasyonun mesafeyle ilişkisini ters kare kuralıyla açıklamamız mümkündür:

$$I_1 / I_2 = d_2^2 / d_1^2$$

I_1 , d_1 mesafesindeki radyasyon Şiddeti,

I_2 , d_2 mesafesindeki radyasyon Őiddetidir.

2.3.1.3 Zırhlama Kuralı

Zırhlama, iyonlayıcı ışınların maddenin atomları arasından geçmesi anında doğrudan veya dolaylı olarak iyonizan hasıl etmeleri ve bu esnada enerjilerinin tamamen veya kısmen azalmasıdır. Zırhlamada üç temel esas vardır. Bunlar, İyonlaştırıcı ışınların yayıldığı tp veya radyoaktif maddelerin zırhlanması, cihazların zırhlanması ve yapıya ilişkin zırhlamadır.

Radyoaktif maddeler vücudumuza solunum ve ağız yoluyla da girebilirler. Vücudumuzdaki çatlaklar, yara izleri ve çizikler radyoaktif maddeleri kolaylıkla vücudumuza taşırlar. Bu nedenle açık radyoaktif kaynaklarla çalışırken tüm tedbirler alınmalı ve dikkatli olunmalıdır. Kontamine yerlerde çalışmak zorunluysa radyoaktif parçacıkların solunum yoluyla vücuda girmesini önlemek amacıyla içinde filtreler bulunan maskeler kullanılmalı ve koruyucu giysiler giyilmelidir. Kirlenen yzeylerinse yüzeye uygun bir temizlik malzemesi ve ılık suyla temizlenmesi ve kirliliğin dağılmasını önlemek amacıyla işaretlenmesi gerekmektedir.

2.3.1.3.1 Alfa Işınlarının Zırhlanması

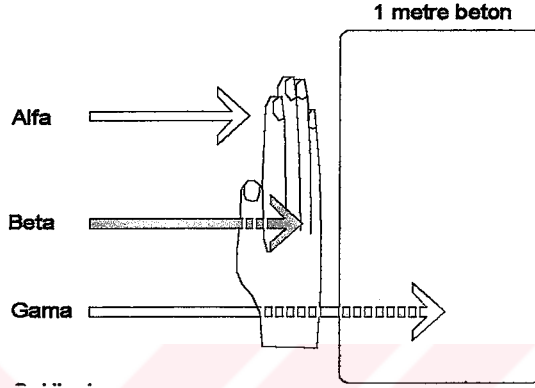
Alfa işınları yüklü Helyum çekirdekleridir ve madde içindeki erişme uzaklıkları çok kısadır. Alfa işınları bir kağıt veya 0.5 mm kalınlığında bir alüminyum varakla durdurulabilir. Cilt, laboratuvar önlüğü ve giysiler alfa işınları için birer zırh maddesidir.

2.3.1.3.2 Beta Işınlarının Zırhlanması

Beta işınları, alfa işınlarından daha giricidirler. Kauçuk, plastik, alüminyum, cam gibi maddeler beta işınlarının zırhlanmasında kullanılmaktadırlar.

2.3.1.3.3 Gama Işınlarnn Zırhlanması

Gama ışınları, giriciliği çok yüksek olan ışınlardır. X ve gama ışınlarının zırhlanması aynıdır. Kurşun, demir ve beton X ve gama ışınlarının zırhlanmasında tercih edilen zırh malzemeleridir. Alfa, beta ve gama ışınlarının giriciliği şekil 2.1’de gösterilmektedir (Yaşar vd., 2002).



Şekil 2.1 Radyasyonun giriciliği

2.3.2 Kişisel İzleme (Personel Monitoring)

Personel monitoring, kişiler tarafından alınan toplam vücut dozunun rutin olarak ölçülmesidir. Dokuların maruz kaldıkları X ve gama ışınlarından alınan dozun yaklaşık değeri ölçülebilmektedir. Personel monitoring cihazları iki çeşittir (Yaşar vd., 2002).

2.3.2.1 Doz Okumaları Ek Bir Cihaza İhtiyaç Gösteren, Bir Zaman Aralığında Alınan Toplam Radyasyon Dozunu Ölçen Cihazlar

Film dozimetreleri,

Termolüminesan Dozimetreleri

Ekzo-elektron Dozimetreleri

Kimyasal Dozimetreler

Cam Dozimetrelerdir

2.3.2.2 Alınan Radyasyon Dozlarını Doğrudan Doğruya Okumayı Mümkün Kılan Doğrudan Okunabilir Cihazlar

Cep (kalem) Dozimetreleri

Elektronik Dozimetrelerdir.

2.3.3 Radyasyon Sınırlamasında Temel Güvenlik Standartları

Radyasyon görevlileri ve toplum üyesi kişiler için ICRP ve dolayısıyla TAEK tarafından müsaade edilen yıllık eşdeğer doz sınırları belirlenmiştir (Çakır, 2003).

Çizelge 2.1 Organizma ve bazı organlar için izin verilen doz sınırları (Sievert cinsinden)

Organ veya Doku	Radyasyon görevlileri için maksimum müsaade edilen yıllık doz sınırları	Toplum üyesi kişiler için yıllık doz sınırları	Radyasyon görevlileri için maksimum müsaade edilen ardışık beş yıllık doz sınırları	Toplum üyesi kişiler için ardışık beş yıllık doz sınırları
Bütün Vücut	50 mSv / yıl	5 mSv / yıl	20 mSv / yıl	1 mSv / yıl
Gonadlar ve kırmızı kemik iliği	50 mSv / yıl	5 mSv / yıl	20 mSv / yıl	1 mSv / yıl
Cilt, kemikler ve Tiroid	300 mSv / yıl	30 mSv / yıl	120 mSv / yıl	6 mSv / yıl
Ayaklar, bacaklar, kollar, eller	500 mSv / yıl	50 mSv / yıl	200 mSv / yıl	10 mSv / yıl
Diğer herhangi bir tek organ	150 mSv / yıl	15 mSv / yıl	60 mSv / yıl	3 mSv / yıl

3. RADYONÜKLİDLER VE TEKNESYUM

Nükleer tıpta kullanılan radyonüklidler talyum-201, iyot-131, iyot-123, teknesyum-99m, indiyum-111, galyum-67, selenyum-75, ksenon-133, kobalt-57, kobalt-58, flor-18, kripton-81m, fosfor-32, rubidyum-82, samaryum-153, stronsiyum-89, krom-51'dir (www.mercursource.com).

Bu radyonüklidlerin üretimi, nükleer reaktörler, siklotron (hızlandırıcı) ve radyonüklid jeneratörleri ile gerçekleştirilmektedir (Demir, 2000).

Günümüzde ^{99m}Tc , optimal nükleer özelliklerinden dolayı nükleer tıp uygulamalarında tercih edilmektedir. Dünya çapında kliniklerde kullanılan radyofarmasötiklerin ortalama olarak %80'den fazlası ^{99m}Tc ile işaretlenmektedir (Nakken, 1984).

Teknesyumun ideal olmasını sağlayan özellikler şunlardır:

1. β - radyasyonu yaymadığı ve 6.02 saatlik fiziksel yarı ömrü olduğu için hasta çok fazla radyasyona maruz bırakılmadan miliküriler mertebesinde ^{99m}Tc aktivitesi uygulanabilmektedir.
2. 140 keV enerjili monokromatik gama fotonları kolayca kolime edilebilmektedir. Bu enerji gama kamerada görüntülemek için ideal bir enerjidir (Nakken, 1984).
3. ^{99m}Tc , $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ jeneratörlerinden steril, ajirojen ve taşıyıcısız olarak kolaylıkla üretilebilmektedir. Daha uzun ömürlü (67 saat) olan ^{99}Mo , hastanelere ulaştırmak için gerekli zamanı sağlamaktadır (Imre, 1984).
4. Şildlenmesi kolay olduğu için laboratuvar personeline kontaminasyon ve ışınlama dozu olarak verdiği hasar azdır (Saha, 1979).
5. ^{99m}Tc bozduğunda ortaya çıkan ^{99}Tc çok uzun yarı ömürlü (2.10^5 yıl) olduğu için kararlı sayılabilmektedir (Bauer ve Pabst, 1982).

Bunun yanında bazı dezavantajları da vardır. Bunlar da şu şekilde sıralanabilir:

1. ^{99}Mo 'un yarı ömrü 67 saat olduğundan jeneratörün haftada bir defa yenilenmesi gerekmektedir.
2. 140 keV'luk düşük enerjili gama ışını, derin lezyonları gözlemekte yetersiz kalmaktadır.
3. 6.02 saatlik kısa yarı ömür, sintigrafinin geciktiği durumlarda dezavantajdır.

4. Teknesyumun farklı oksidasyon kademeleri belirli bileşik veya ajanları işaretlemeye güçlük yaratmaktadır (Çakır, 2003).

3.1 Teknesyumun Özellikleri

3.1.1 Fiziksel Özellikleri

Teknesyum, 1937 yılında İtalya'da Perrier ve Segre tarafından ışınlandırılmış molibden içinde keşfedilmiş olan teknesyumun bazı fiziksel özelliklerini şöyle sıralanabilmektedir (Çakır, 2003) :

Erime noktası	2250 ± 50°C
Yoğunluk	11.50 g/cm ³
Atomik kütle (⁹⁹ Tc)	98.8 ± 1
Temel halinin elektronik konfigürasyonu	4s ² 4p ⁶ 4d ⁶ 5s ¹

^{99m}Tc, molibdenin şekil 3.2'deki gibi radyoaktif bozunmaya uğramasından oluşmaktadır.

Buna göre fiziksel yarı ömrü 6.02 saat olan teknesyum, bozunması sırasında 140 keV enerjili gama ışını yaymakta ve bozunma ürünü olarak saf β⁻ yayıcı olan ve 2.1.10⁵ yıllık yarı ömre sahip ⁹⁹Tc oluşturmaktadır. ⁹⁹Tc da sonunda kararlı ⁹⁹Ru'a dönüşmektedir (Bauer ve Pabst, 1982).

3.1.2 Kimyasal Özellikleri

Teknesyum periyodik cetvelin VII B grubunda, geçiş metallerinin ikinci sırasında yer almaktadır. Bütün geçiş metallerinde olduğu gibi teknesyum kimyası da metal-donör kompleksleri oluşturmaya dayanmaktadır. Bu bileşikler elektron eksikliği olan metallerle, elektron çiftlerini verebilen atomlar veya fonksiyonel gruplar arasında bağ oluşmasıyla meydana gelmektedirler.

Geçiş metallerinin bir üyesi olarak teknesyumun 0'dan +7'ye kadar oksidasyon dereceleri bulunmaktadır ve ayrıca -1 oksidasyon basamağının olduğu da öngörülmektedir. Ancak teknesyum radyofarmasötiklerinde en çok kullanılan oksidasyon basamakları +1, +3 ve +5'dir (Sampson, 1994).

Teknesyumun en kararlı valans hali +7 ve +4'tür. +2, +3, +5 ve +6 valans hallerinde Teknesyum kararsızdır ve oluşturulması zordur. En kararlı oksidasyon derecesi olan +7 değerindeki Teknesyum, perteknetat ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) yapısında bulunmakta ve permanganat (MnO_4^-) iyonuna benzemektedir (Saha, 1979).

Teknesyumun 4'den 9'a kadar koordinasyon numaraları (teknesyuma bağlı ligand atomlarının sayısı) kaydedilmiştir ve her oksidasyon derecesi için bilinen çeşitli koordinasyon numaraları ve molekül geometrileri bulunmaktadır. Birkaç istisna ile +3 ve +1 oksidasyon basamağında ligandlar oktahedral düzenlemede yerleşmektedirler ve teknesyumun koordinasyon numarası 6'dır (Sampson, 1994).

3.1.3 Teknesyumun İndirgenmesi

Teknesyumun $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ jeneratöründen elde edilen kimyasal yapısı sodyum perteknetat ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$)'tır ve bu formdaki teknesyum +7 oksidasyon derecesindedir. Birçok bileşiğin ^{99m}Tc ile işaretlenmesinde ilk olarak ^{99m}Tc 'un +7'den daha düşük bir oksidasyon derecesine indirgenmesi gerekmektedir.

Bölüm 3.3.1'de açıklanacağı gibi teknesyum radyofarmasötiklerinde indirgen olarak genellikle kalay(II) klorür dihidrat bileşiği kullanılmaktadır.

Kit hazırlanırken çözeltinin içine asidik kalay(II) klorür çözeltisi eklendiğinde kalay ve çelat oluşturan ligand (örneğin DMSA) arasında (3.1)'deki gibi bir kompleks oluşmaktadır.



Çözeltinin pH'ı yükselse bile, bu çelatta bulunan Sn^{2+} hidrolize uğramamaktadır.

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ çözeltisi, kit şişesinde bulunan liyofilize haldeki çelat oluşturan bileşiğe eklendiğinde, $^{99m}\text{Tc}^{7+}$, Sn^{2+} ^{99m}Tc 'u indirgemektedir. Bu indirgemenin meydana gelebilmesi için, kite eklenen nanomolar miktardaki $^{99m}\text{Tc}^{7+}$ den daha fazla miktarda Sn^{2+} ye ihtiyaç vardır.

Kitlerde Sn^{2+} ve çelat oluşturan ligandın başlangıçtaki miktarları çok önemlidir. Eğer çok fazla kalay kullanılırsa Sn^{2+} in hidroliz olasılığı artmaktadır. Böylece ^{99m}Tc -Sn-kolloid oluşturmak için hidrolize kalay, indirgenmiş ^{99m}Tc ile yarışmakta ve işaretleme verimi düşmektedir.

Çok az miktardaki kalay kullanıldığında ise, teknesyum tamamen indirgenemediği için istenmeyen oksidasyon derecesindeki teknesyum kompleksleri oluşmakta ve bunlar da radyofarmasötikte safsızlıklar yaratmaktadırlar. Kalayın hidrolizini engellemek için aşırı miktarda çelat oluşturan ligand kullanılmalıdır.

Zayıf bir çelat oluşturan ligand için, ligandın kalaya oranı daha yüksek olmalıdır. Bu oranın en uygun değeri her bir kit için deneysel çalışmalar yapılarak saptanmalıdır (Saha, 1979).

Sulu çözeltide $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in indirgenmesi sonucu, termodinamik olarak kararlı $^{99m}\text{TcO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (hidrolize teknesyum) oluşmakta ki bu da, ^{99m}Tc kompleksinin oluşumuyla yarışabilmektedir. Bu yüzden hidrolize teknesyum, ^{99m}Tc radyofarmasötiklerinde bir safsızlık olarak bulunmaktadır ve bu safsızlığı en aza indirmek soğuk kit geliştirmede en önemli amaçlardan biridir (Schwochau, 2000).

Kesin olan şudur ki ^{99m}Tc 'in indirgenmesini etkileyen çeşitli fizikokimyasal şartlara bağlı olarak, bileşikten bileşiğe indirgeme derecesi değişmektedir (Tubis ve Wolf, 1976).

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

Ana-ürün (mother-daughter) radyonüklid çiftini özel bir yöntemle ayıran ve ürün nüklidi kullanıma hazır hale getiren sistemlere nükleer tıpta radyonüklid jeneratörü denilmektedir. Ana ürün radyoaktif bozunmaya uğradıkça ürün nüklid oluşmaktadır. Nükleer tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörlerinde ana ürünün fiziksel yarılanma süresi, meydana gelen ürünün fiziksel yarılanma süresinden biraz uzun (saatler, ya da günler derecesinde) olmalıdır (Demir, 2000).



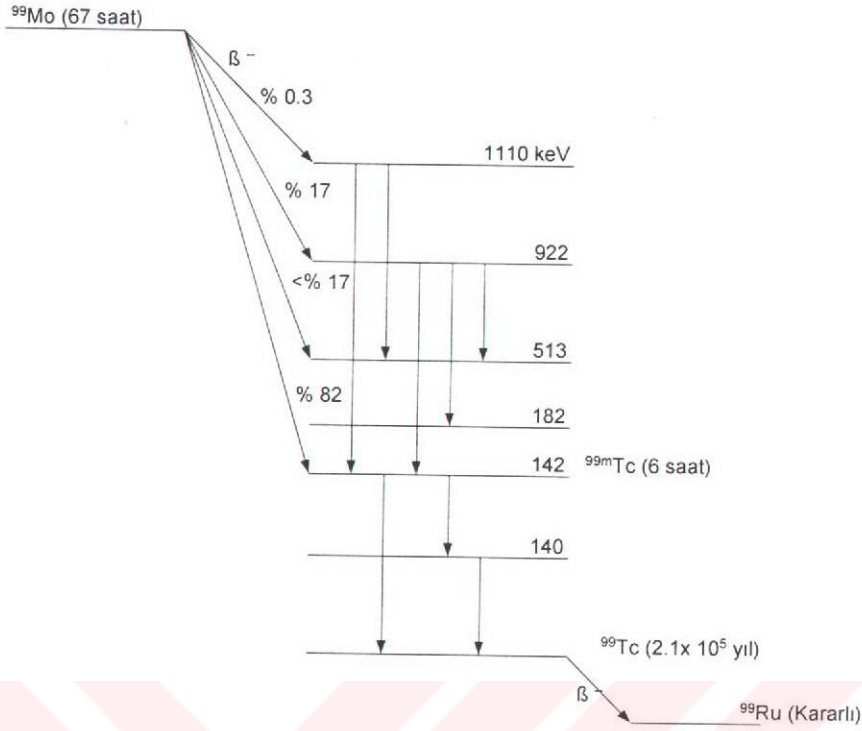
Şekil 3.1 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörü

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörü (Şekil 3.1), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radyofarmasötiklerinin hazırlanması için steril, apirojen $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ (sodyum perteknetat) çözeltisi sağlamaktadır. Jeneratör, steril cam kolonlarda alüminyum oksit üzerine adsorbe edilmiş fisyon ürünü ^{99}Mo içermektedir. Özel olarak tasarlanmış, steril edilmiş iğneler izotonik sodyum klorür çözeltisinin geçişini sağlamak üzere kolonda birleştirilmiştir. Sağım sırasında filtre edilerek sisteme giren hava, kolonu sağımlar arasında kuru halde tutmakta ve yüksek $^{99\text{m}}\text{Tc}$ verimi elde edilmektedir. Jeneratör kolonunu çevreleyen en az 45 mm kalınlığındaki kurşun, radyasyon koruması için yeterli olmaktadır (ÇNAEM, 1995).

Bu jeneratörler için gerekli molibden, bir nükleer reaktördeki ^{235}U 'un fisyonundan (parçalanma) ya da kararlı ^{98}Mo 'in nötronla bombardımanından elde edilmektedir (Tubis ve Wolf, 1976). molibdenin elde edilmesi (3.2) ve (3.3)'de gösterilmektedir.

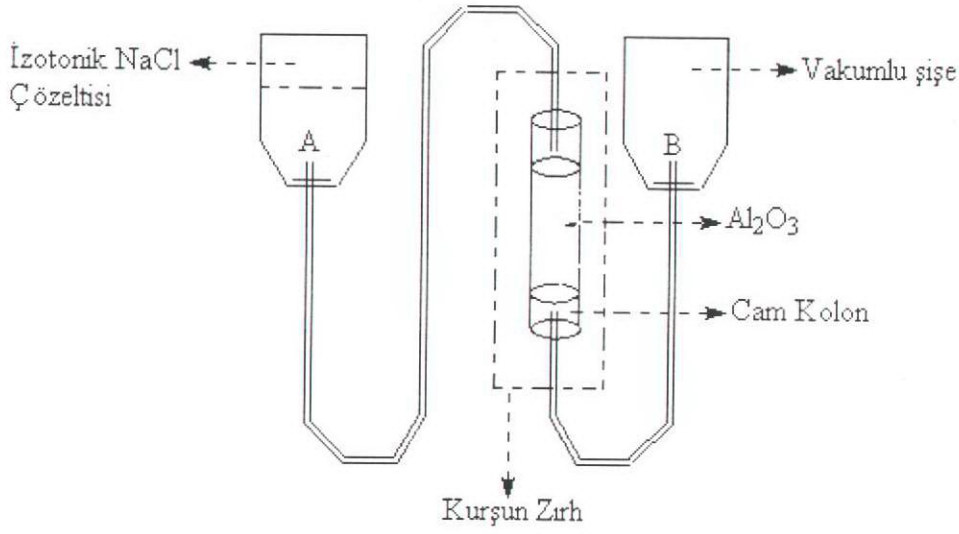


^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratöründeki cam kolon içindeki ^{99}Mo şekil 3.2'deki gibi bozunmaya uğrayarak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'e dönüşmektedir.



Şekil 3.2 ^{99}Mo 'un bozunma şeması (Nakken, 1984)

Bu reaksiyonlara göre $^{99\text{m}}\text{Mo}$ 'un % 87.5'i β^- bozunması ile önce metastabl hal olan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'e dönüşmekte, daha sonra $^{99\text{m}}\text{Tc}$, γ ışınları yayarak ^{99}Tc oluşturmaktadır. Burada bahsedilen metastabl (yarı kararlı) hal, temel hal ile uyarılmış hal arasındaki geçiş halidir. Bu duruma izomerik hal de denilmektedir. Biri diğerine göre metastabl durumda olan, enerjileri hariç tüm özellikleri aynı iki nüklid birbirinin izomeridir. Burada $^{99\text{m}}\text{Tc}$ metastabl hale bir örnektir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile ^{99}Tc ise birbirlerinin izomeridir. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratöründe ^{99}Tc 'un metastabl hali olan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ elde edilmektedir, çünkü $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'in yarı ömrü 6.02 saattir ve bu zaman nükleer uygulamalar için ideal bir yarı ömürdür (Demir, 2000).



Şekil 3.3 $^{99}\text{Mo}\backslash^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratörünün iç görüntüsü

Şekil 3.4'de görüldüğü gibi, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi A iğnesine, vakumlu ve kurşun şiltli şişe ise B iğnesine takılmaktadır. Cam kolon içinde oluşmuş olan $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sodyum klorür çözeltisi ile karışıp $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ oluşturmakta ve kolondan süzülüp vakumlu şişede toplanmaktadır. Böylece kolon içindeki aktivitenin % 75-85'i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ olarak alınmaktadır

Süzümden hemen sonra $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tekrar birikmekte ve 24 saat sonra maksimum birikime ulaşmaktadır (Demir, 2000).

3.2 Radyonüklidlerle İşaretleme Yöntemleri

Radyoaktif madde işaretli bileşiklerin tıpta önemli kullanım alanları vardır. Gama yayıcı radyonüklidlerle işaretli bileşikler teşhis amaçlı, beta yayıcı radyonüklidlerle işaretli bileşikler ise daha çok tedavi amaçlı çalışmalarda kullanılmaktadırlar. Nükleer tıpta kullanılan bileşiklerin radyonüklidlerle işaretlenmesinde birkaç grup işaretleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu kullanılan işaretleme yöntemleri, moleküle yabancı bir radyonüklidin katılması, bifonksiyonel çelatlar kullanarak işaretleme, izotop yer değiştirme reaksiyonları, biyosentez (organosentez) ve radyokimyasal sentez olarak sıralanabilmektedir (Çakır, 2003).

Bu çalışmada moleküle yabancı bir radyonüklidin katılmasıyla işaretleme yapılmıştır. Bu tür işaretlemede, radyonüklid, biyolojik rolü bilinen bir bileşiğe kovalent veya koordine kovalent bağların oluşturulmasıyla bağlanmaktadır (Saha, 1979).

3.2.1 Teknesyum İle İşaretleme

Teknesyum ile İşaretlemede, ^{99m}Tc genellikle biyolojik rolü bilinen bir bileşiğe kovalent ya da koordine kovalent bağların oluşumuyla birleştirilmektedir.

İndirgenmiş teknesyum türleri yüksek derecede reaktiftirler ve tam mekanizma bilinmemesine rağmen, birçok çelat yapıcı bileşik kimyasal bağ oluşturabilmektedirler. Bu şekilde kimyasal bağ oluşturulurken birden fazla atom bir çift elektronunu, genellikle bir geçiş elementi olan akseptör atoma aktarmaktadır. Reaksiyon, (2.1)'de gösterilmektedir:



Çelat yapıcı ligand ^{99m}Tc ile koordine kovalent bağlar oluşturmak için genellikle serbest elektron çiftlerini vermektedirler. $-\text{COO}^-$, $-\text{NH}_2$ ve $-\text{SH}$ gibi kimyasal gruplar, çeşitli ligandlardaki elektron vericidirler (Saha, 1979).

Zayıf bir çelat yapıcı ligand kullanıldığında (fosfat bileşikleri gibi) ^{99m}Tc işaretli bileşikteki hidrolize türler oldukça yüksek olmaktadır.

Herhangi bir oranda hazırlanmış ^{99m}Tc işaretli bir bileşikte üç tane ^{99m}Tc türü bulunmaktadır:

1. Sn^{2+} tarafından indirgenmemiş serbest $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (perteknetat),
2. Çelat oluşturan ligandla reaksiyon vermeyen hidrolize teknesyum ($\text{TcO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$),
3. İndirgenmiş ^{99m}Tc 'un çelat yapıcı ajanla bağlanarak oluşturduğu, istenen ürün olan kompleksleşmiş ^{99m}Tc 'dur.

Rutin olarak hazırlanan birçok radyofarmasötikte radyoaktivitenin büyük bir kısmı bağlanmış yapı içinde bulunmaktadır. Radyofarmasötikte serbest ve hidrolize ^{99m}Tc bulunması istenmemektedir. Bu türler, teşhis testini bozmamaları için ya ortamdan uzaklaştırılmalıdırlar ya da çok düşük bir seviyeye indirgenmelidirler (Saha, 1979).

Bölüm 3.1.4'de bu çalışmada kullanılan radyonüklid olan ^{99m}Tc 'in elde edildiği $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ jeneratörleri hakkında bilgi verilmektedir.

3.3 Kitler

Kitler, liyofilizasyonla (freeze-drying) kurutulan ve damgalanmış cam şişelerde, azot altında saklanan, steril, apirojen, radyoaktif olmayan karışımlardır. Kitlere yeterli miktarda radyoaktif madde eklenerek radyofarmasötik haline getirilmekte ve hastaya uygulanabilmektedirler (Schwochau, 2000).

Kitler, bir ligand çözeltisi ile kalay(II) klorür çözeltisinin uygun oranlarda karıştırılması ile elde edilen çözeltiden hazırlanmaktadır. Çözeltinin pH'ı seyreltik sodyum hidroksid veya seyreltik hidroklorik asid ile ayarlanmakta ve çözelti kit şişelerine aynı miktarlarda dağıtılıp liyofilize edilmektedir. Daha sonra şişeler azotlu ortamda veya vakum altında lastik tıpa ile kapatılmaktadır. Liyofilizasyon kit şişesindeki kuru maddenin sulu çözeltide kolayca çözünmesini sağlamak ve çelatlanma yoluyla işaretlenme işlemine yardım etmektedir (Saha, 1979).

Ligand, teknesyum soğuk kitinin en önemli parçasıdır. Bununla beraber istenen kompleksi yüksek verimde hazırlayabilmek için başka bileşenlere de gerek duyulmaktadır. Bu bileşenler, indirgenler, antioksidanlar ve tamponlardır.

3.3.1 İndirgenler

Kit formülasyonunda indirgen seçimi, teknesyumun oksidasyon derecesini etkilediğinden, çok önemlidir (Sampson, 1994).

Üretilen kite eklenecek olan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ı istenen oksidasyon derecesine getirebilmek için kalay klorür, kalay florür, kalay sitrat, kalay tartarat, kalay pirofosfat gibi farklı indirgen maddeler kullanılmakla birlikte, günümüzde üretilen soğuk kitlerde genellikle kalay klorür tercih edilmektedir (Saha, 1979). Kalay tuzları, suda çözünürlükleri, düşük toksisiteleri, kuru şartlar altındaki kimyasal stabiliteleri ve oda şartlarındaki etkinliklerinden dolayı iyi indirgenlerdir (Schwochau, 2000).

3.3.2 Antioksidanlar

Teknesyum soğuk kitlerinin raf ömrünü sınırlayan genel problem, kompleksleşmiş indirgenmiş

teknesyumun tekrar perteknetata ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) yükseltgenmesidir. Antioksidanlar, radyofarmasötığın bütünlüğünü devam ettirmeyi ve işaretli bir bileşiği kendi orijinal durumunda tutmayı sağlamaktadırlar. Radyofarmasötikler uzun süre saklanmak zorundaysa bu maddeler gereklidirler (Sampson, 1994).

Oksijen veya bir yükseltgeme ajanı varlığında, indirgenmiş teknesyum kolayca yükseltgenebildiği için teknesyum işaretli bileşikler bu maddeleri içermemelidirler. Antioksidanlar, bu etkiyi yok etmek amacıyla, bu ajanları indirmek için kullanılmaktadırlar (Saha, 1979). Bu maddeler oksijenli veya yükseltgen içeren reaksiyonlarda kalay tuzları ile yarışmakta ve indirgeme bölgesini korumaktadırlar. Teknesyum kompleksleriyle birarada kullanılan antioksidanlar, askorbik asid, gentsik asid ve p-aminobenzoik asiddir (Sampson, 1994).

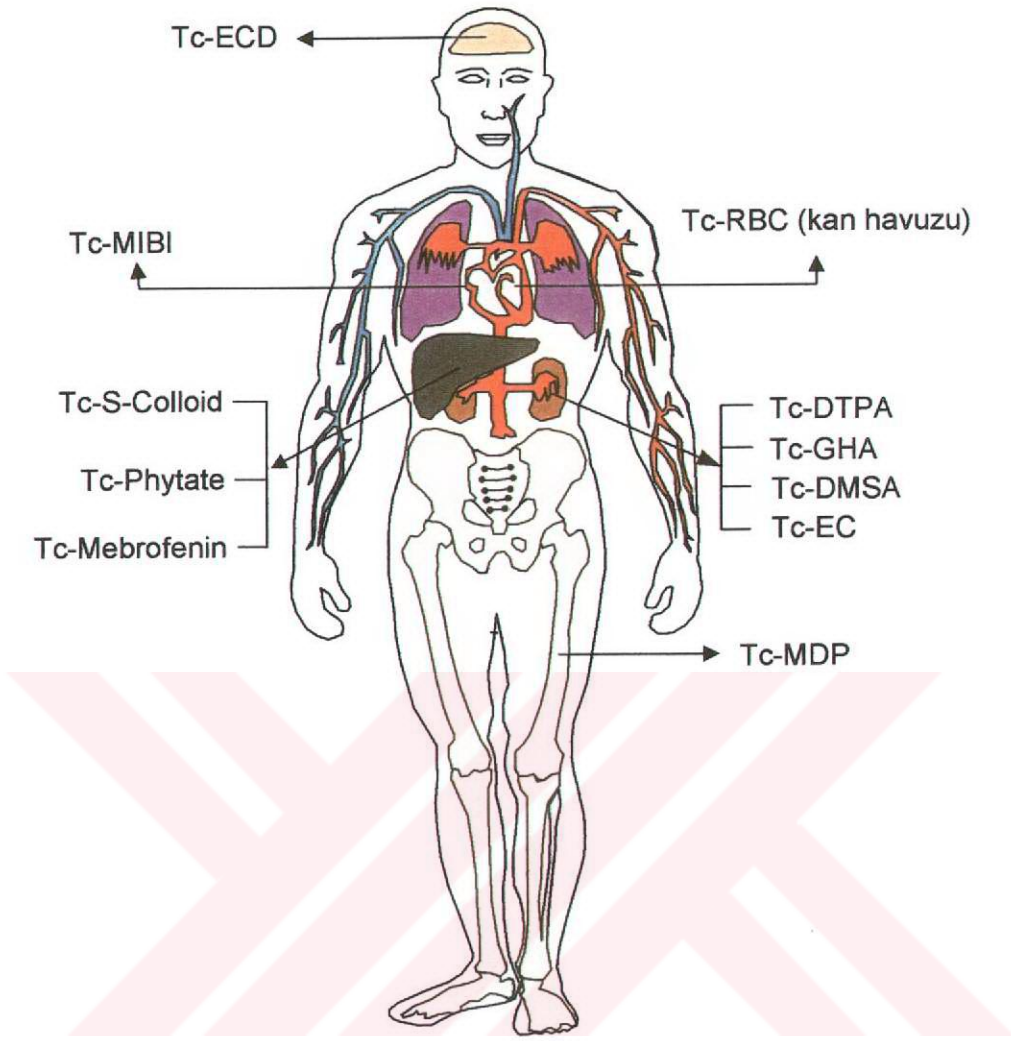
3.3.3 Tamponlar

Bir kompleksin stabilitesi ve biyolojik özellikleri için pH oldukça önemlidir (Saha, 1979). ^{99m}Tc komplekslerinin pH'a bağlı olduğu birçok örnek bulunmaktadır. Kompleksin üstün ürünü çözeltinin pH'ıyla değişebilmektedir. Örneğin DMSA ligandı pH 2.4-2.6 arasında böbrek ajanı olarak kullanılan bir kompleks meydana getirirken; pH >8'de ise yumuşak doku tümörleri için kullanılan bir kompleks oluşturmaktadır.

Bir kitin pH ayarı çözeltiye asid, baz veya tampon eklenmesiyle yapılmaktadır (Sampson, 1994).

3.4 ^{99m}Tc Radyofarmasötikleri

Birçok ^{99m}Tc -işaretli radyofarmasötik, radyoaktif merkez atomun her bir ligand molekülüne en az iki bağ ile bağlandığı suda çözünebilir çelatlardır. ^{99m}Tc -radyofarmasötiklerinin biyolojik dağılımı ligand moleküllerinin yapısının bir fonksiyonudur (Nakken, 1984). En çok kullanılan ^{99m}Tc -radyofarmasötikleri şekil 3.4 ve çizelge 3.2'de gösterilmiştir [2].



Şekil 3.4 Bazı ^{99m}Tc radyofarmasötiklerinin lokalize oldukları organlar

Çizelge 3.2 En önemli ^{99m}Tc radyofarmasötikleri ve kullanım alanları

Tc-99m perteknetat, (^{99m} TcO ₄)	Tiroid, tükürük bezleri, mide mukozası, paratiroid bezi ve testislerde tutulmaktadır.
Tc-99m albumin kolloid	Karaciğer ve dalak görüntülemesi
Tc-99m L,L-Etil Sisteinat Dimer, (ECD)	Beyin perfüzyon görüntülemesi
Tc-99m diisopropyl iminodiacetic acid, (DISIDA)	Safra yollarının görüntülemesi
Tc-99m Hekzametilen propilen aminoksim, (HMPAO)	Beyin perfüzyonunun görüntülenmesi
Tc-99m Gluheptonat ve glukonat	Böbrek görüntülemesi
Tc-99m İnsan serum albumin, (HSA)	Akciğer perfüzyon görüntülemesi
Tc-99m ile işaretli Makroagregat albumin, (MAA)	Akciğer perfüzyon görüntülemesi
Tc-99m sodyum metilen difosfanat, (MDP)	Kemik görüntülemesi
Tc-99m mercaptoacetyltriglycine, (MAG-3)	Böbrek görüntülemesi
Tc-99m dietilentriamin pentaasetik asid, (DTPA)	Böbrek görüntülemesi ve böbrek fonksiyonu çalışmaları
Tc-99m Pirofosfat, (PYP)	Geçirilmiş miyokard enfarktüsü sahasının görüntülemesi
Tc-99m Kırmızı kan hücreleri, (RBCs)	Gastrointestinal kanamaları ve kalp odacıklarını görüntüleme

Çizelge 3.2'nin devamı

Tc-99m metoksiizobutilizonitril, (MIBI)	Miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi, meme tümör görüntülemesi
Tc-99m Dimerkaptosüksinik asid, (DMSA)	Böbrek görüntüleme
Tc-99m Kükürt Kolloid, (SC)	Karaciğer, dalak ve kemik iliği görüntüleme
Tc-99m İminodiasetik asid, (İDA)	Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme
Tc-99m [1,2-bis-(bis[2-etoksietil] fosfino) etan], (Tetrofosmin)	Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme



4. İDEAL RADYOFARMASÖTİK

İnsanlara uygulandığı ve radyasyonlarının mevcut olan cihazlarla ölçülmesinde bazı sınırlamalar olduğu için radyofarmasötiklerin bazı önemli özelliklere sahip olmaları gerekmektedir. Bu ideal özellikler şöyle sıralanabilmektedir:

1. Kolay elde edilebilir ve ucuz olmalıdır.
2. Kısa efektif yarı ömre sahip olmalıdır.
3. Radyonüklid alfa ve beta ışınları yapmamalıdır.
4. Radyonüklid elektron yakalama veya izomerik geçiş ile bozunmalıdır.
5. Hastaya minimum radyasyon dozu verilmelidir.
6. Taşıma ile uzak mesafeden geliyorsa, fiziksel yarı ömrü buna uygun olmalıdır.
7. Radyofarmasötüğün, biyolojik sistemden atılımı ve radyonüklidin fiziksel yarı ömrü nükleer tıpta kullanıma uygun olmalıdır.
8. Radyasyonun NaI(TI) dedektörü ile saptanabilmesi için 30-300 keV enerjili gama ışınları yayarak bozunmalıdırlar. Özellikle 150 keV enerji civarında monokromatik bir yayım olması istenmektedir.
9. Radyofarmasötik in vivo uygulamalarda metabolize olmamalıdır.
10. Hedeflenen organa gitme oranı yüksek olmalıdır.
11. Radyofarmasötüğün dozaj formlarının teşhis ve tedavide kullanıma uygun olması gerekmektedir (Saha, 1979).

5. RADYOFARMASÖTİKLERDE YAPILAN KALİTE KONTROLLERİ

Bütün ilaçlarda olduğu gibi radyofarmasötiklerde de insana verilmeden önce bazı kalite kontrol testlerinin yapılması gerekmektedir. Çeşitli in vitro fizikokimyasal testler radyofarmasötiğin saflığını ve bütünlüğünü belirlemek için gereklidir.

Radyofarmasötikler diğer ilaçlardan farklı olarak radyonüklid içerdikleri için, bu testlerin bazıları sadece radyofarmasötiklere özeldir (Saha, 1979). Bu testler radyoaktivite miktar tayini (radioassay), radyonüklidik ve radyokimyasal saflığın tespitidir. Kalite kontrol testinin cinsi ve miktarı radyonüklidin fiziksel yarılanma süresine bağlıdır. ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F gibi radyofarmasötiklerin fiziksel yarılanma süreleri, kalite kontrol testi uygulamak için geçen süreden daha kısa olduğundan dolayı, bunlara kalite kontrol testi uygulanamaz (Demir, 2000).

5.1 Radyonüklidik Saflık

Radyonüklidin içinde bir radyonüklidik safsızlık olup olmadığını belirlemek için bazı testler yapılmaktadır.

Radyonüklidik saflık radyofarmasötiğin izotop kısmındaki aktivitenin toplam radyoaktiviteye oranıdır. Işınlama sırasında ya da $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratöründen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sağımı sırasında molibden kaçağı olabilmektedir. Safsızlık yaratan bu radyonüklidler hem hastanın gereksiz yere fazla radyasyon almasına, hem de sintigrafik görüntüleme asıl görüntülenmek istenen organın örtülmesine sebep olmaktadır (Saha, 1979).

Radyonüklidik saflık kontrolü numunenin gama enerji spektrumu alınarak yapılmaktadır. Radyonüklid miktarını tayin etmek için çok kanallı gama sayıcıları kullanılmaktadır. Her maddenin kendine özgü bir gama enerji spektrumu vardır. Örneğin $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'in fotopiki 140 keV enerjide çıkmakta, ^{99}Mo ise 740 keV enerjide pik vermektedir. Böylece ^{99}Mo pikindeki sayımı, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pikindeki sayıma bölerek ^{99}Mo kaçağının oransal miktarı belirlenebilmektedir (Demir, 2000).

5.2 Radyokimyasal Saflık

Bir radyofarmasötüğün radyokimyasal saflığı, radyonüklidin tamamının istenilen bileşiğe bağlanıp bağlanmadığını ifade etmektedir (Demir, 2000).

Radyokimyasal safsızlıklar çözücü etkisi, pH veya sıcaklıktaki değişiklik, ışık, okside edici veya indirgeyici ajanların varlığı ve radyolize bağlı olarak oluşabilmektedir. ^{99m}Tc radyofarmasötiklerinde safsızlıklar serbest ^{99m}Tc ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) iyonu, hidrolize ^{99m}Tc ($^{99m}\text{TcO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)'dur.

Radyofarmasötikteki radyokimyasal safsızlıklar başka organlarda lokalize olmakta, radyofarmasötüğün istenen organdaki lokalizasyonunu azaltmakta ve bu yüzden görüntü kalitesini bozmaktadırlar (Saha, 1979).

Safsızlık olarak tarif edilen bu yabancı maddeler uygun bir kromatografi sistemi ile belirlenebilmektedir. Miktarlarını tayin etmek için kağıt kromatografisi, ince tabaka kromatografisi (TLC), elektroforez gibi yöntemler kullanılmaktadır (Imre, 1984).

Bu çalışmada radyokimyasal saflığı belirlemede ince tabaka kromatografisi ve hızlı ince tabaka kromatografisi kullanılmıştır.



Şekil 5.1 Radyokimyasal saflık kontrolünde kullandığımız NaI(Tl) dedektörlü gama sayıcı

5.2.1 İnce Tabaka Kromatografisi

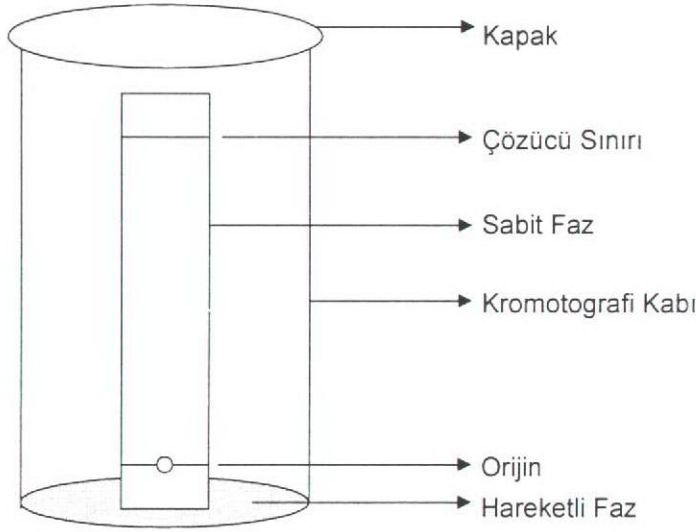
İnce tabaka kromatografisi (TLC) ve hızlı ince tabaka kromatografisi (ITLC) birer fizikokimyasal ayırma yöntemi olup bir karışımı oluşturan maddelerin birbirinden ayrılıp, tespit edilmeleri için kullanılmaktadırlar. Bu metotlardan ITLC daha çabuk, daha hassas ve daha iyi bir çözümle ayırma yaptığı için ayırma yöntemleri içinde önemli bir yere sahiptir.

TLC`de sabit faz silikajel emdirilmiş alüminyum plakalar, ITLC`de ise silikajel veya silisilik asid ile doyurulmuş fiberglas şeritlerdir. Bu metotlarda kromatografi şeridinin alttan 1.5 cm uzaklığı orijin olarak işaretlenmekte ve bir miktar radyofarmasötik enjektörle alınarak orijine mümkün olduğu kadar az miktarda uygulanmaktadır (Mikeš, 1979).

Mobil faz olarak su, %0.9`luk NaCl çözeltisi, etil metil keton, aseton ve %85 metanol-su karışımı gibi çözücüler kullanılmaktadır. Uygun çözücünün konulduğu kromatografi tankına kromatografi şeritleri orijin aşağıya gelecek fakat çözücüye değmeyecek şekilde yerleştirilmektedir (Demir, 2000). Bu yöntemde numunedeki farklı bileşenler, adsorban ve çözücü arasında kendi ayrılma katsayılarına bağlı olarak ayrılmakta ve farklı mesafelerde görülmektedirler (Saha, 1979). Çözücü istenilen uzaklığa kadar yürüdüğünde şerit tanktan çıkarılmakta ve kurutulmaktadır. Kuruyan şeritler orijinden itibaren 5 mm`lik parçalar halinde kesilip NaI(Tl) dedektöründe sayılmaktadır.

Bu kromatografi yöntemlerinde her bir bileşen bir R_f (relative front) değeri ile karakterize edilmektedir. Bu değer radyokimyasal bileşenlerin ve çözücünün şerit üzerinde taşındıkları yerin orijinden uzaklığı ölçülerek tespit edilmektedir.

$$R_f = \frac{\text{Radyokimyasal Bileşenin İlerlediği Uzaklık}}{\text{Çözücünün İlerlediği Uzaklık}} \quad (5.1)$$



Şekil 5.2 TLC ve ITLC tabakalarının kromatografi kabı içindeki görünüşleri

Radyokimyasal saflık kontrolünde TLC ve ITLC'nin yanısıra kağıt kromatografisi de yapılmaktadır. Bu çalışmada kağıt kromatografisi kullanılmadığı için bu yöntemden bahsedilmemiştir. Bu kromatografi yönteminde Whatman1 ve Whatman3 kağıdı kullanılmakta ve ince tabaka kromatografisindeki işlemler aynı şekilde uygulanmaktadır (Bostan, 1996).

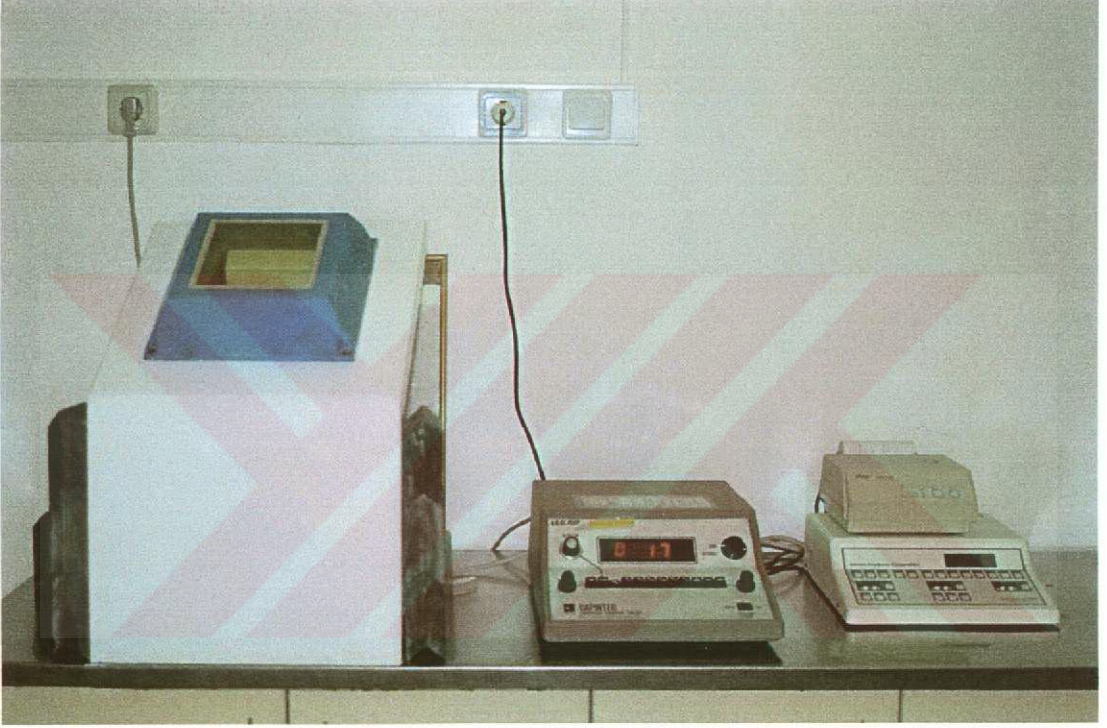
5.3 Kimyasal Saflık

Kimyasal saflık işaretlenen bileşiğin başlangıçtaki saflığına bağlı olduğu kadar, işaretleme sırasındaki şartlar (pH, ısı, ışık, yükseltgen ve indirgen maddeler) nedeniyle ortaya çıkan yeni birtakım başka maddelere de bağlıdır. Bu maddeler de işaretlenip radyokimyasal saflığı bozabilmektedirler (Demir, 2000).

Örneğin jeneratörden alınan ^{99m}Tc eluatındaki bir kimyasal safsızlık alüminyumdur. Radyofarmasötik içinde Al^{3+} bulunması, radyofarmasötikte kolloid oluşmasına neden olmaktadır. Bu da sintigrafik görüntülemeye, karaciğer ve akciğerin kolloidleri tutması ile istenen görüntü kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır (Saha, 1979).

5.4 Radyoaktivite Miktar Tayini (Radyoassay)

Radyofarmasötüğün ihtiva ettiği radyoaktivite miktarının hem hazırlık aşamasında, hem de hastaya verilme aşamasında ölçülerek tayin edilmesi gerekmektedir. Her bir çalışma için gerekli radyoaktivite dozu standart sınırlarda önceden tespit edilmiş durumdadır. Bu dozun ölçülerek verilmesi doz kalibratörü denilen cihaz ile mümkün olmaktadır. Bu cihaz radyoaktivite miktarını Curie (Ci) veya Becquerel (Bq) cinsinden vermektedir (Demir, 2000).



Şekil 5.3 Radyonüklidlerin aktivite miktarlarını ölçmek için kullandığımız doz kalibratörü

5.5 Kararlılık

Hazırlanan radyofarmasötükler çeşitli nedenlerle (ışık, pH, ısı, radyoliz gibi) zamanla saflıklarını yitirirler. Örneğin, ^{99m}Tc radyofarmasötüklerinde havadaki oksijenin etkisiyle $^{99m}\text{TcO}_4$ miktarı zamanla artabilmektedir. Yani indirgenmiş teknesyum oksitlenip +7'ye dönüşebilmektedir. Radyofarmasötüğün kullanıma süresi Bölüm 5.2'de açıklanan analiz yöntemleriyle tespit edilmektedir (Demir, 2000).

5.6 Biyodağılım

Fare ve sıçan gibi hayvanlarda in vivo olarak enjekte edilen radyofarmasötiklerin zamana bağlı organ dağılımlarının belirlenmesi önemlidir ve ürünün biyolojik etkinliğinin ve insanlarda beklenen in vivo davranışının uygun bir indeksini oluşturmak için doğrudan bir test yöntemidir (Çakır, 2003).

Biyolojik dağılım deneyleri için 140-200 g'lık sıçanlar ya da 18-25 g'lık fareler kullanılmaktadır. Deneyde kullanılan hayvanların cinsiyetleri ve soyları aynı olmalı, kiloları da hemen hemen birbirlerine yakın olmalıdır.

Sıçanlar için 0.5 mL, fareler içinse 0.3 mL'yi geçmeyecek miktarda ve yeterli aktivitede ^{99m}Tc -radyofarmasötiği kuyruk damarından hayvana enjekte edilir. Hayvanın kilosu başına verilen madde miktarı, insanın kilosu başına verilenle aynı olmalıdır. Aksi takdirde anormal biyodağılım olmakta ve radyofarmasötiğin insanda kullanımını hakkında yanlış bilgiler elde edilmektedir.

Radyofarmasötiğin enjekte edilmesinden bir süre sonra (2 saat) hayvanlar öldürülür. Karaciğer, dalak, mide, idrar torbası, akciğer, böbrek, ve tiroid bezi tüm olarak çıkarılır, kan örnekleri alınır. Organların tartımları alındıktan sonra herbiri kuyu tipi NaI kristalli otomatik gama sayıcısında sayılır. Organların gramları başına sayım değeri hesaplanıp, standart aktiviteyle karşılaştırılarak %doz değerleri bulunur.

Organ görüntüleme için sağlıklı yetişkin tavşanların kulak damarında ^{99m}Tc -radyofarmasötiği enjekte edilir. Bir süre sonra hayvan bayıltılır ve gama kamera veya scanner ile tüm vücudun görüntüsü alınır.

Teknesyum radyofarmasötiklerinde serbest teknesyumun varlığı veya yokluğunun en iyi indikatörü mide ve tiroid aktivitesi doku tutulumlarının ölçülmesidir (IAEA, 1992).

5.7 Biyolojik Testler

Hazırlanan radyofarmasötiklerin steril olması, pirojen ve toksik olmamaları gerekmektedir. Radyofarmasötiğin steril olması, içinde bakteri veya diğer mikroorganizmaların bulunmadığını göstermektedir. Hastaya verilmeden önce otoklav ya da membran filtrasyonu ile sterilite sağlanmaktadır. Otoklavla sterilizasyonda radyofarmasötik 121°C buharda 15-20 dakika tutulur.

Isıyla bozulan radyofarmasötikler (^{99m}Tc işaretli proteinler ve birçok ^{99m}Tc -preparatları) ile çok kısa yarı ömürlü olan radyonüklidler (^{113m}In , ^{18}F) membran filtresinden geçirilerek steril edilmektedirler.

Pirojenler mikroorganizmaların mekanizmasıyla ortaya çıkan polisakkaritler ya da proteinlerdir. Ayrıca kimyasal maddeler de radyofarmasötik çözeltilisine pirojen madde katabilmektedirler. Apirojen radyofarmasötik hazırlayabilmek için steriliteye dikkat etmek gerekmektedir.

Bir radyofarmasötik insanda kullanılmaya başlanmadan önce toksik olup olmadığı ve emniyetli doz miktarı hayvan deneyleriyle tespit edilmelidir.

Sterilite, pirojenite ve toksisite, diğer ilaçlarda olduğu gibi hayvan deneyleriyle tespit edilmektedir. Bütün bu kalite kontroller, radyofarmasötik rutine sokulmadan önce gerçekleştirilmektedir (Saha, 1979; Demir, 2000).



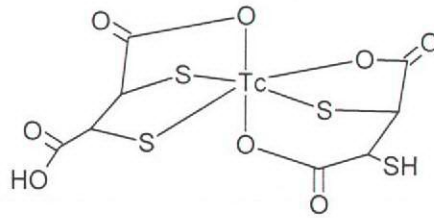
6. ^{99m}Tc -DİMERKAPTOSUKSİNİK ASİD (^{99m}Tc -DMSA)

Böbrek görüntülemesi için kullanılan radyofarmasötikler, genellikle düşük ağırlıklı hidrofilik moleküllerdir. Bunlar, $[\text{}^{99m}\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}(\text{MAG}_3)]$, $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{DTPA})]^{2-}$, $[\text{}^{99m}\text{Tc}\text{-DMSA}]$ ve $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{glukoheptonat})_2]^-$ dir.

^{99m}Tc -DMSA ilk olarak 1974 yılında kullanılmıştır ve günümüzde de statik böbrek görüntülemesinde tercih edilen bir ajandır (Lange vd., 1974). ^{99m}Tc -DMSA böbreklerin morfolojik görüntülemesinde (Provoost ve Nakken, 1985), kantitatif böbrek fonksiyonunun ve fonksiyonel böbrek kütesinin belirlenmesinde (Moretti vd, 1984) kullanılmaktadır. Ayrıca bu radyofarmasötikle yapılan sintigrafide sağ ve sol böbrek fonksiyonları da değerlendirilebilmektedir [3].

^{99m}Tc -DMSA, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in aşırı kalay(II) klorür ile indirgenmesi ve pH 2.5-3.5 ta DMSA ile koordinasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu ajanın bileşimi ve yapısı kesin olarak bilinmemektedir. UV absorbansı 520 nm olan ^{99m}Tc -DMSA'nın oksidasyon derecesinin +3 olduğu iddia edilmektedir (Schwochau, 2000). Ayrıca, bu moleküldeki ^{99m}Tc -DMSA'nın +4 değerlikli olabileceği de belirtilmiştir (Westera vd., 1985; Babber, 1991).

Bir görüşe göre +3 değerlikli DMSA'nın ^{99m}Tc ile $^{99m}\text{Tc}(\text{DMSA})_2$ şeklinde heksakoordine bir bileşik yaptığı ve (6.1)'deki molekül yapısında olduğu kaynaklarca belirtilmektedir (Nunn, 1992; Schwochau, 2000).



Şekil 6.1 $\text{Tc}(\text{DMSA})_2$ 'nin yapısı

Ancak böbrek ajanı olan ^{99m}Tc -DMSA'nın yapısı hakkında kesin deliller hiç yayınlanmamıştır (Nunn, 1992).

Reaktiflerin farklı miktarlarına, pH'a ve reaksiyonun bekleme sürecine bağlı olarak farklı biyodağılımlı ^{99m}Tc -DMSA kompleksleri oluşmaktadır. Böbrek görüntülemesinde kullanılan DMSA kompleksi pH 2.5'de meydana gelmektedir. (Moretti vd, 1984).

Tc(DMSA)₂, plazma proteinlerine bağlanmış şekilde böbreklerde tutulmaktadır. Ligandlardan biri tübüllerde bulunan reseptörlerdeki –SH grubu ile yer değiştirerek bir [Tc-(DMSA)-reseptör] kompleksi oluşturmakta ve bu sırada bir DMSA molekülü serbest kalarak idrarla dışarı atılmaktadır. Hastanın kilosuna başına 0.1 mg DMSA bağlandığında bu mekanizma son bulmaktadır. Proksimal tübüller böbreklerin korteksinde bulunduğu için, görüntüleme işlemi böbreğin kendisinin gözlenmesiyle yapılmaktadır [3].

Vücuda enjekte edilen DMSA'nın yaklaşık olarak % 50 si 1 saat içinde kortikal tübüllerde toplanmakta ve enjeksiyondan sonra 24 saate kadar böbrek korteksinde kalmaktadır. Enjekte edilen radyoaktivitenin 1 saat sonra % 4-8' i, 14 saat sonra % 30'u idrarla dışarı atılmaktadır (Schwochau, 2000).



7. MATERYAL

7.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Kimyasal maddeler “Mettler” marka analitik terazide tartıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü “Merck, 5554” silikajel tabaka ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lamba kullanıldı.

Sentezlenen saf maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” model erime noktası cihazında, açık kapiler tüplerle tayin edildi.

Ürünlerin ve referans maddenin Fourier Transform Infrared spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak “Mattson 1000” marka FTIR spektrofotometresinde alındı.

meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asidin işaretlenmesi için gerekli ^{99m}Tc , Monrol Nükleer Ürünler San. ve Tic. A.Ş tarafından üretilen $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ jeneratöründen steril olarak $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ formunda sağlandı.

$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ jeneratöründen elde edilen ^{99m}Tc 'in aktivitesi, radyasyon dozunu kBq ve MBq mertebesinde ölçen “Capintec Radioisotop Calibrator CRC-120” doz kalibratörü ile belirlendi.

Çözeltilerin pH ayarları “Orion Research” marka pH metre ile yapıldı.

Çözeltiler, maddelerin “Bransonic 221” ultrasonik banyoda çözündürülmesiyle hazırlandı.

Hızlı ince tabaka kromatografileri (ITLC) “Gelman Science” ITLC silikajel tabakaları ile yapıldı.

Gama ışınlarının dedeksiyonunda, içine aktivatör olarak talyum iyodür katılmış sodyum iyodür kristalli “The Nucleus Inc., 1600” marka otomatik gama sayıcıdan yararlanıldı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri “ACD Labs 2 (Chem Sketch 2.7-3D)” bilgisayar programında (C : siyah, O : kırmızı, H : açık mavi, S : sarı kullanılarak) çizildi.

7.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

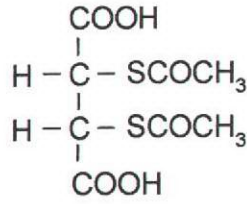
<u>Madde Adı</u>	<u>Firma Adı</u>	<u>Katalog No</u>
Asetik asid	Merck	818755
Asetilendikardoksilik asid	Across	10252
Askorbik asid	Merck	500074
Etil asetat	Merck	109623
Etil metil keton	Merck	106014
Hidroklorik asid (%37)	Merck	100317
Kalay klorür dihidrat	Merck	107815
Kloroform	Merck	102445
meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asid	Sigma	7881
n-Butanol	Fluka	19420
Potasyum Bromür		
Sodyum hidroksid	Merck	106495
Sodyum karbonat dihidrat	Teknik	
Sodyum klorür	Merck	106406
Tiyoasetik asid	Fluka	88620

8. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

8.1 meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asid (2,3-Ditiyo-meso-tartarik asid)

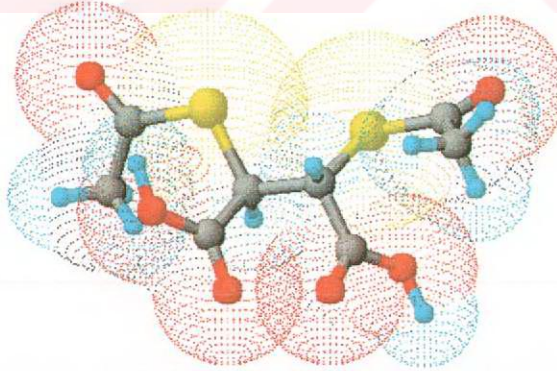
8.1.1 Sentezi

meso-2,3-bis-(Asetiltiyo)suksinik asid



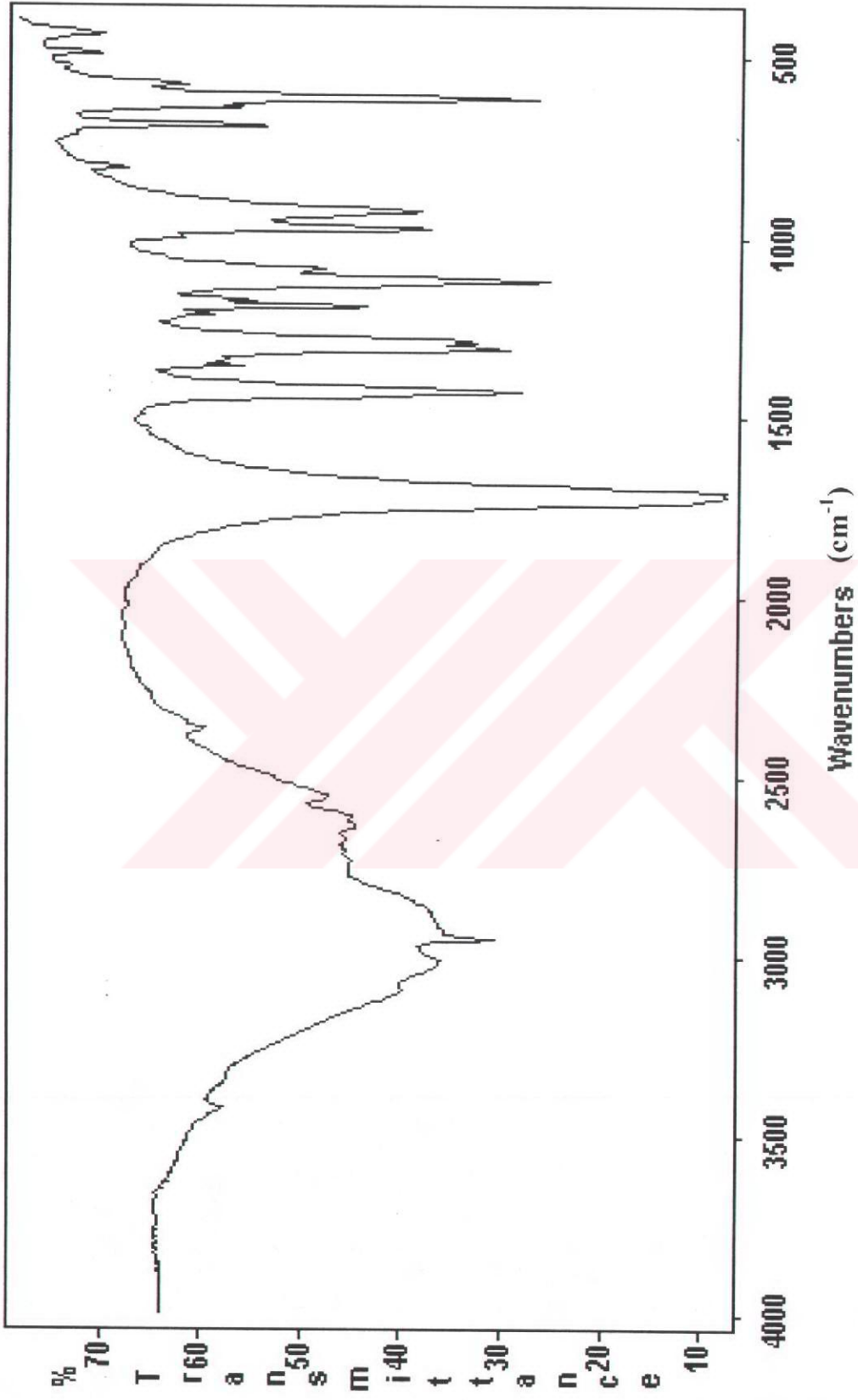
5.6 g (0.05 mol) Asetilendikarboksilik asidin 18 mL etilasetattaki çözeltisi, 35°C'ye ısıtıldı ve karıştırılmakta olan bu çözeltiye 7.6 g (0.1 mol) tiyoasetik asid yavaş yavaş ilave edildi. Karışım 35 °C'de korunarak 2.5 saat daha karıştırıldı. 1.5 Saatten itibaren beyaz toz halindeki ürünün oluşumu gözlemlendi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırılarak bekletildi. Oluşan ham ürün süzüldü, etil asetat ve kloroform ile yıkandı (Gerecke vd., 1961).

0.952 g (%63.5), beyaz tabaka kristaller, en. 161-7°C boz. (etil asetat).

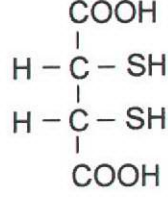


Şekil 8.1 meso-2,3-bis-(Asetiltiyo)suksinik asidin moleküler modeli

IR (Potasyum Bromür) : 3500-2500 (karboksilli asid, O-H gerilimi), 2953 (alifatik, C-H gerilimi), 1722 (karboksilli asid, C=O gerilimi), 1433 (CH₃-C=O, C-H gerilmesi) cm⁻¹.

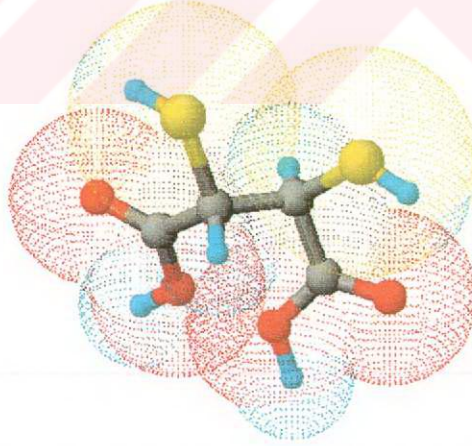


Şekil 8.2 meso-2,3-bis-(Asetiltiyo)suksinik asidin IR spektrumu

meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asid

Elde edilen meso-2,3-bis(Asetiltiyo)suksinik aside (0.7024g,mol), 7.2 mL 3N sodyum hidroksid çözeltisi, kuvvetli karıştırılarak ve sıcaklığın 40°C'de kalmasına dikkat edilerek ilave edildi. Karışım, birkaç dakika daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu ve asidik oluncaya kadar derişik hidroklorik asid eklendi.Oluşan ham ürün, karışım bir saat daha buz banyosunda karıştırıldıktan sonra süzöldü ve 5 mL su içerisindeki süspansiyonu hazırlandı. Bu süspansiyona karışım berrak oluncaya kadar yavaş yavaş 2N sodyum karbonat çözeltisi ilave edildi. Daha sonra, 6N hidroklorik asid ile asitlendirildiğinde çöken ürün süzöldü ve su ile yıkandı.

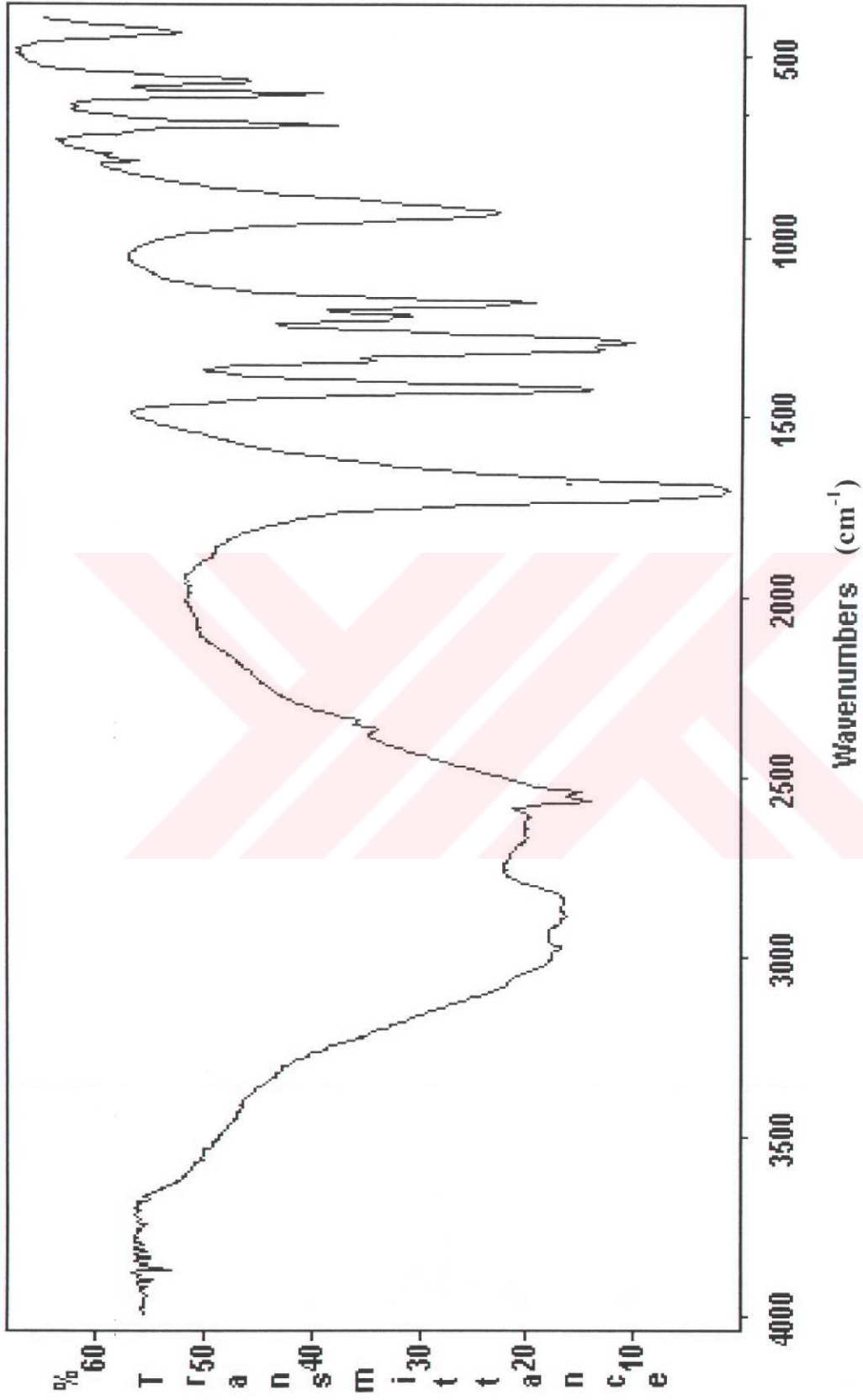
0.088 g (%21), şeffaf tabaka kristaller en. 183-6 °C boz. (Sigma 196-8 °C), karışık en. 183-6 °C



Şekil 8.3 meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asidin moleküler modeli

IR (Potasyum Bromür) : 3500-2500 (karboksilli asid, O-H gerilimi), 2972 (alifatik, C-H gerilimi), 2561-2540 (merkpto, S-H gerilimi), 1704 (karboksilli asid, C=O gerilimi) cm⁻¹.

Referans : 3.93 µ (-SH bandı), 5.92 µ (-CO bandı) (Gerecke, 1961).



Şekil 8.4 meso-2,3-dimerkaptosuksinik asidin IR spektrumu

8.1.2 Özellikleri

Molekül Formülü	$C_4H_6O_4S_2$
Molekül Ağırlığı	182.2 g/mol
Erime Noktası	196-8 °C
Çözünürlüğü :	
Petrol eteri	Çözünmez
Benzen	Çözünmez
Kloroform	Çözünmez
Etil asetat	Çözünmez
Propanol	Sıcakta az çözünür
Metanol	Çözünür
Su	Sıcakta çözünür

meso-2,3-Dimerkaptosuksinik asid, iki tiyolat, iki karboksilat grubu ve iki tane de iyonize olabilen proton içermektedir. Ticari ismi "Succimer" olan DMSA'nın, suda çözünürlüğü, düşük toksisitesi, oral olarak alınabilmesi ve geniş terapatik etkileri onu diğer çelat yapıcı moleküllerle karşılaştırıldığında daha üstün kılmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı DMSA 1950'lerden beri ağır metal zehirlenmesine karşı panzehir olarak kullanılmaktadır.

Sülfhidril içeren bileşiklerin metallerle çelat yapma yeteneklerinin yüksek olduğu saptanmıştır. DMSA oral dozunun yaklaşık %20'si sağlıklı insanın gastrointestinal bölgesi tarafından absorblanmakta, %95'i ise kana karışmasını sağlayan albumine bağlanmaktadır. Sülfhidril gruplarından birinin, diğer -SH'ı çelat metallerine bırakarak albumindeki sistein artığına bağlandığı öngörülmektedir [4].

Ayrıca analitik çalışmalarda, çinkonun EDTA ile titrasyonu sırasında, kadmiyumu maskelemek amacıyla da kullanılmaktadır.

8.2 ^{99m}Tc DMSA'nın Hazırlanması

8.2.1 Kalay(II) Klorür Çözeltisinin Hazırlanması

0.04 g (0.18 mmol) SnCl₂.2H₂O 0.31 mL 1N hidroklorik asitte çözüldü ve destile suyla 6.2 mL'ye tamamlandı.

8.2.2 DMSA Kitinin Hazırlanması

20 mg (0.11 mmol) DMSA ve 17 mg (0.095 mmol) askorbik asid 9.2 mL su içinde çözündürülüp ultrasonik banyoda 30 dakika süreyle karıştırıldı.

0.1 mL 1N NaOH, 9.2 mL su ile karıştırılıp ultrasonik banyodaki DMSA çözeltisine yavaş yavaş eklendi.

Önceden hazırlanan %8'lik SnCl₂.2H₂O çözeltisinin 1.24 mL'si 1mL'lik enjektör yardımıyla çözeltiliye eklenip karıştırıldı (pH 1.6). 1N NaOH çözeltisi ile pH 2.4-2.6 arasına ayarlandı. Oluşan çözelti destile su ile 20 mL'ye tamamlandı. Çözeltiden 1 mL alınarak kit şişesine konuldu ve şişenin ağzı lastik tıpa ve metal kapatıcıyla sıkıca kapatıldı. (Bostan, 1996).

Hazırlanan bu çözelti üretim için değil, deneme için yapıldığından dolayı, çözeltiliye liyofilizasyon işlemi uygulanmamıştır.

Yukarıdaki miktarlar 20 şişelik DMSA kiti için geçerli olup, 100 şişelik DMSA kit formülünün 1/5'inin uygulanmasıyla elde edilmiştir.

8.2.3 DMSA'nın ^{99m}Tc İle İşaretlenmesi

^{99m}Tc, yapılan bütün denemelerde ⁹⁹Mo/^{99m}Tc jeneratöründen 5 mL'lik hacimler halinde NaTcO₄ (sodyum perteknetat) formunda sağlandı.

Jeneratörden elde edilen teknesyumun aktivitesi doz kalibratöründe ölçüldü ve 2-3 mCi aktiviteyi sağlayacak miktardaki Na^{99m}TcO₄ 5mL'lik şişeden enjektörle çekilip, hacmi 2mL olacak şekilde izotonik sodyum klorür çözeltisiyle seyreltilip bölüm 8.2.2'de hazırlanan 1mL'lik DMSA çözeltisi içine enjekte edildi. Şişedeki karışım bir süre çalkalandı. ^{99m}Tc'in DMSA ile koordine

kovalent bağlar oluşturması için oda sıcaklığında 15 dk bekletildi ve böylece ^{99m}Tc -DMSA kullanıma hazır hale geldi (IAEA, 1992).



Şekil 8.5 Radyoaktif maddelerle çalışmak için düzenlenen ortam

8.2.4 Radyokimyasal Saflık Kontrolü

^{99m}Tc -DMSA hazırlandıktan 15 dk sonra yapılan radyokimyasal saflık analizleri sonucunda, ^{99m}Tc -DMSA'daki safsızlıklar olan $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$, bağlanmamış serbest teknesyum ($^{99m}\text{TcO}_4$) ve hidrolize olmuş teknesyumun yüzde miktarları ve R_f değerleri hesaplandı. Sonuçta oluşan ^{99m}Tc -DMSA'nın yüzde verimi belirlendi.

8.2.4.1 İnce Tabaka Kromatografisi (TLC)

Saf olarak hazırlanan ^{99m}Tc -DMSA örneği, International Atomic Energy Agency (IAEA)'nın yöntemine göre ince tabaka kromatografisinde incelendi.

TLC koşulları

- Sabit Faz** : TLC Tabakaları
- Hareketli Faz** : a) %0.9'luk sodyum klorür (serum fizyolojik)
b) Etil metil keton
c) n-Butanol:asetik asit:su (3:2:3)
- Kromatogram geliştirme süresi** : a) 30 dakika
b) 3dakika
c) 70 dakika

Bu yöntemde sabit faz olarak 1x8 cm boyunda TLC tabakaları kullanıldı. TLC tabakasının tabanından 1.5 cm yüksekliğe analizi yapılacak çözelti damlatıldı. TLC tabakaları yukarıda belirtilmiş olan hareketli fazların bulunduğu kromatografi tanklarına, damlatma noktası çözeltiye değmeyecek şekilde yerleştirildi. TLC tabakaları yukarıda bahsedilen süreler sonunda tanklardan çıkarılıp kurutuldu. Kuruyan TLC tabakaları 0.5 cm eninde 11 parçaya bölündü ve her bir parçanın ışınma miktarı kuyu tipi NaI(Tl) dedektörlü gama sayıcıda sayıldı.

Hareketli fazın yürüme miktarına karşı, saniyedeki sayım değerleri alınarak şekil çizildi. Şekillerden yararlanılarak ^{99m}Tc -DMSA'nın ve içerdiği safsızlıkların R_f değerleri (2.5)'e göre hesaplandı.

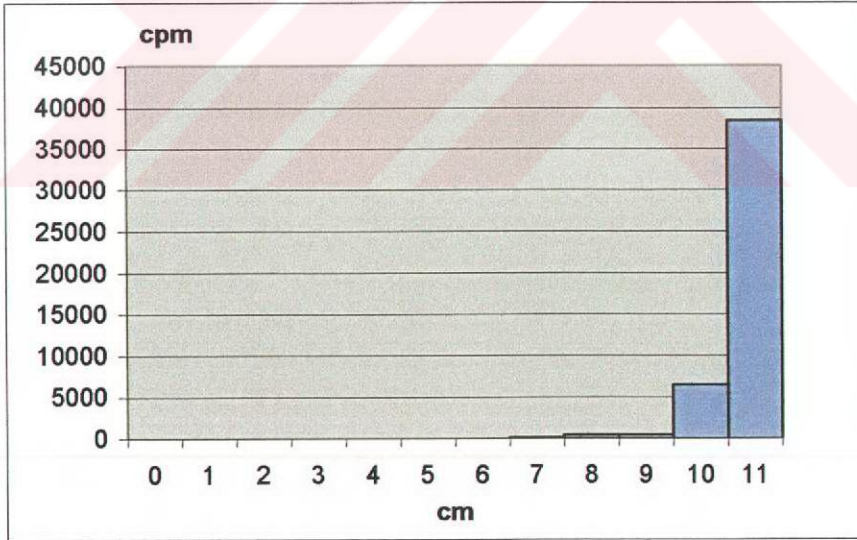
8.2.4.2 Hızlı İnce Tabaka Kromatografisi (ITLC)

Saf olarak hazırlanan ^{99m}Tc -DMSA'nın hızlı ince tabaka kromatografisinde de radyokimyasal saflık kontrolleri yapıldı (Bostan, 1996).

ITLC Koşulları

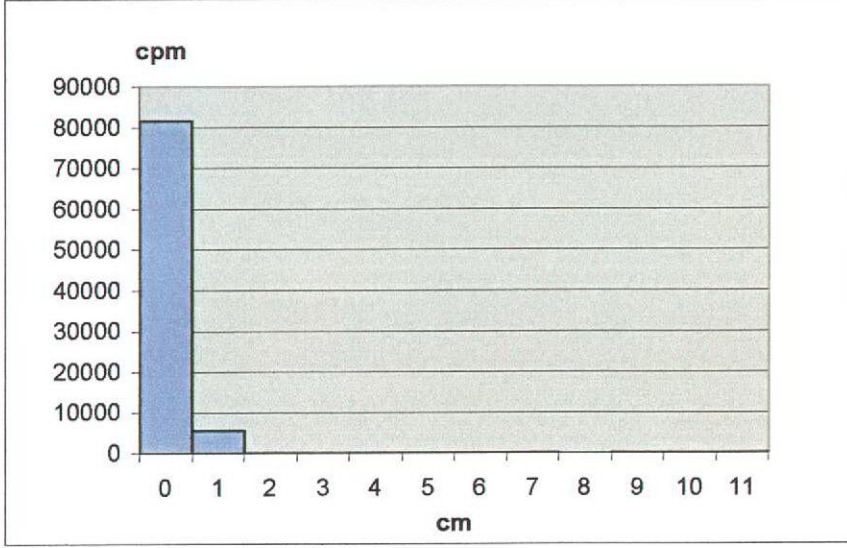
Sabit Faz	:	ITLC Silika Jel
Hareketli Faz	:	Etil metil keton
Kromatogram geliştirme süresi	:	3 dakika

5x20 cm boyutlarındaki ITLC tabakasından 1x8 cm boyutlarında şeritler kesildi. ITLC tabakasının tabanından 1.5 cm yüksekliğe analizi yapılacak olan çözelti damlatıldı ve ITLC tabakaları yukarıda belirtilmiş olan hareketli fazların bulunduğu kromatografi tanklarına, damlatma noktası çözeltiye değmeyecek şekilde yerleştirildi. ITLC tabakaları yukarıda bahsedilen süreler sonunda tanklardan çıkarılıp kurutuldu. Kuruyan ITLC tabakaları 0.5 cm eninde 11 parçaya bölündü ve her bir parçanın ışıma miktarı kuyu tipi NaI(Tl) dedektörlü gama sayıcıda sayıldı. Kromatogramdaki radyoaktivite dağılımı şekil çizilerek değerlendirildi. Şekillerden yararlanılarak $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın ve içerdiği safsızlıkların R_f değerleri (5.1)'e göre hesaplandı.



Şekil 8.6 Serbest $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (perteknetat) referansının etil metil keton ile yapılan ITLC $R_f : 0.9-1.0$ ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)

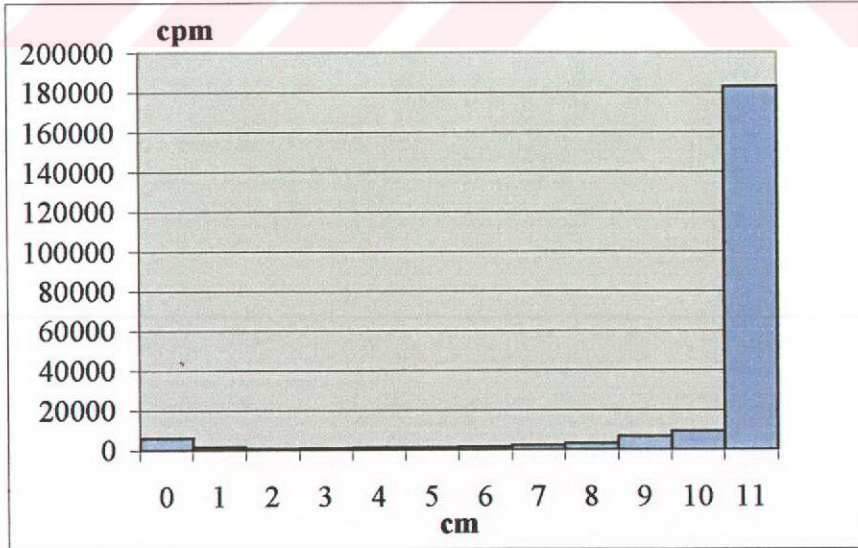
ITLC sabit fazı ve etil metil keton hareketli fazıyla yapılan kromatografi sonucu bağlanmış teknesyumun orijinde kaldığı, serbest perteknetatın ise çözücü sınırına sürüklendiği görülmektedir (Şekil 8.7).



Şekil 8.7 ^{99m}Tc -DMSA'nın etil metil keton ile yapılan ITLC

R_f : 0.0-0.1 (Bağlanmış ve hidrolize ^{99m}Tc), R_f : 0.9-1.0 ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)

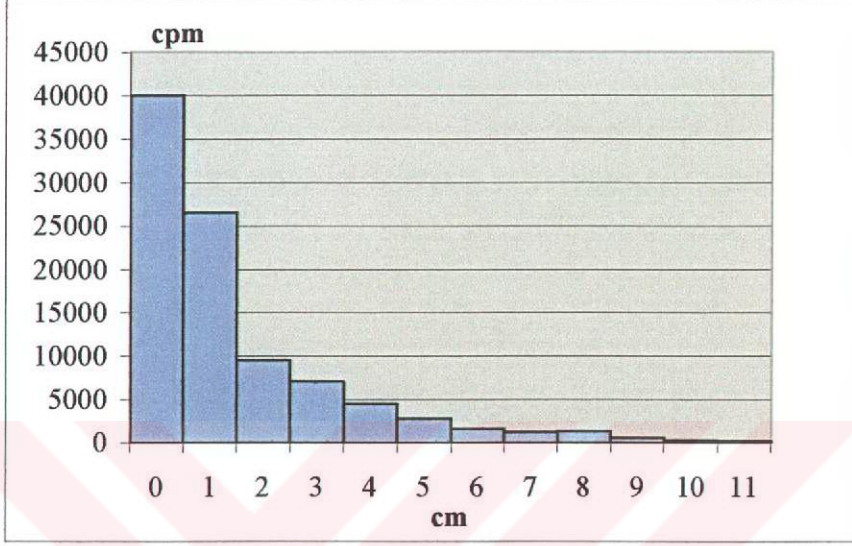
TLC sabit fazı ve %0.9'luk NaCl hareketli fazından oluşan kromatografi sistemi ile bağlanmış teknesyum ve hidrolize teknesyum birbirinden ayrılmaktadır. Bu kromatografi sistemiyle yapılan analizler sonucunda hidrolize teknesyumun orijinde kaldığı (R_f :0.0-0.1), bağlanmış ve serbest teknesyumun çözücü sınırına sürüklendiği (R_f :0.9-1.0) belirlendi (Şekil 8.8).



Şekil 8.8 %0.9'luk Sodyum klorür hareketli fazıyla yapılan TLC

R_f : 0.0-0.1 ($^{99m}\text{TcO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), R_f : 0.9-1.0 (^{99m}Tc -DMSA)

Sabit faz olarak TLC şeridinin ve hareketli faz olarak n-butanol:asetik asid:su (3:2:3) çözücüsünün kullanıldığı kromatografi sistemiyle ^{99m}Tc -DMSA ve radyokimyasal safsızlık yaratan Tc(V)DMSA birbirinden ayrılmaktadır. Bu yöntemle ait sonuç grafiği şekil 8.9'da görülmektedir.



Şekil 8.9 n-Butanol:asetik asid:su (3:2:3) hareketli fazı ile yapılan TLC
 R_f : 0.0-0.1 (^{99m}Tc -DMSA), R_f : 0.4-0.6 ($^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$),
 R_f : 0.9-1.0 ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)

Radyokimyasal saflık hesaplamalarında, pik alanındaki net sayımların (cpm) toplam sayıya oranlanması ile % aktivite miktarları bulunmaktadır. ^{99m}Tc -DMSA radyofarmasötiginde $^{99m}\text{TcO}_4^-$, hidrolize olmuş teknesyum ve $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ 'nın yüzde miktarları (8.1), (8.2) ve (8.3)'e göre hesaplandı. Yapılan radyokimyasal saflık analizleri sonucunda ^{99m}Tc -DMSA'nın ve içerdiği safsızlıkların yüzde miktarları çizelge 8.1'de gösterilmektedir.

$$\% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- = \frac{A \text{ } ^{99m}\text{TcO}_4^- (\text{Cpm})}{A_{\text{Toplam}} (\text{Cpm})} \times 100 \quad (8.1)$$

$$\% \text{ } ^{99m}\text{TcO}_2 = \frac{A \text{ } ^{99m}\text{TcO}_2}{A_{\text{Toplam}} (\text{Cpm})} \times 100 \quad (8.2)$$

$$\% \text{ } ^{99m}\text{Tc(V)DMSA} = \frac{A \text{ } ^{99m}\text{Tc(V)DMSA}}{A_{\text{Toplam}} (\text{Cpm})} \times 100 \quad (8.3)$$

A=Aktivite

cpm=Dakikadaki sayım miktarı

Çizelge 8.1 ^{99m}Tc -DMSA'nın kromatografi sonuçları

Deney No	Etil metil keton		%0.9 NaCl	Butanol:Asetik asit: Su (3 : 2 : 3)
	Bağlanmış ^{99m}Tc (R_f : 0.0-0.1)	Serbest $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (R_f : 0.9-1.0)	$\text{TcO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($R_f=0.0-0.1$)	$^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ (R_f : 0.4-0.6)
1	99.9	0,01	3,3	2.0
2	99.7	0,1	2,4	1.5
3	99.6	0,02	3,1	1.7
4	99.9	0,1	4,1	2.0
5	99.7	0,2	3,3	1.8
6	99.5	0,3	3,5	1.6
7	99.8	0,04	3,3	2.0
8	99.8	0,01	2,2	1.4
9	99.9	0,02	2,4	1.5
10	99.7	0,02	2,5	0.3
11	99.6	0,02	4,1	1.4
12	99.7	0,02	3,6	1.6
13	99.8	0,02	4,0	0.6
14	99.7	0,02	2,2	0.2
15	99.6	0,1	2,6	0.3
16	99.7	0,1	3,9	1.2
17	99.7	0,03	3,2	1.4
18	99.8	0,1	2,3	0.6
Ortalama	99.7 ± 0.1	0.1 ± 0.07	3.1 ± 0.7	1.3 ± 0.6

$$\% \text{ Verim} = \text{Bağlanmış } ^{99m}\text{Tc} (\%) - [\text{Tc(V)DMSA} + \text{TcO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}] (\%) \quad (8.4)$$

$$\% \text{ Verim} = 95.3$$

8.2.5 Kararlılık

Bölüm 8.2.3’de anlatıldığı gibi DMSA çözeltisinin işaretleme yapıldıktan sonra, hazırlanan çözeltiden belirli zaman aralıklarında (1 saat, 2 saat, 3 saat, 4 saat, 5 saat) örnekler alınarak TLC ve ITLC yöntemleriyle kalite kontrolleri yapıp, işaretlemeden sonra ^{99m}Tc -DMSA’nın ne kadar bir süre içinde kullanılabilceği belirlendi (Çizelge 8.2).

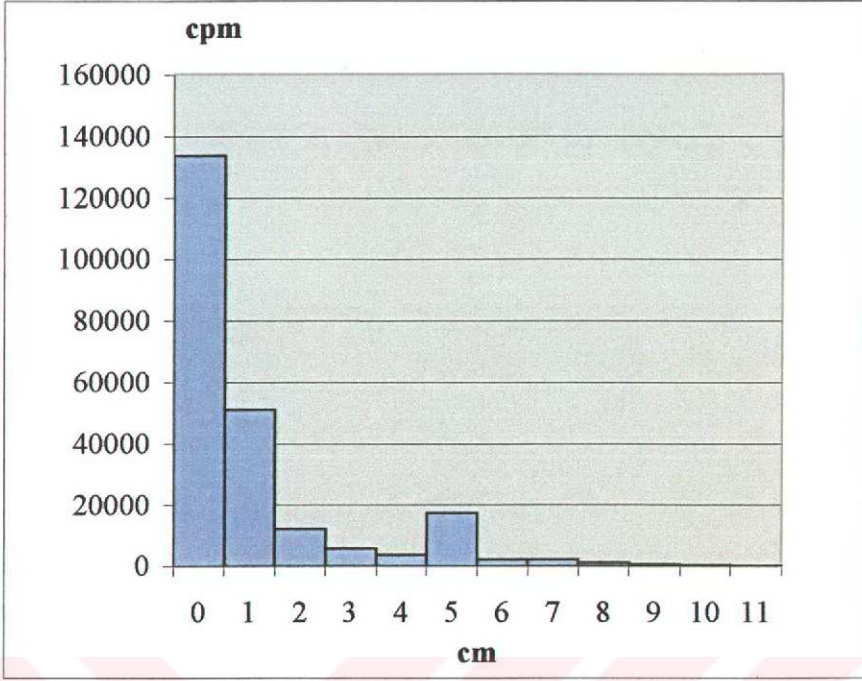
Çizelge 8.2 ^{99m}Tc -DMSA’nın kararlılık sonuçları

Zaman (saat)	% Verim				Ortalama
	1. Deney	2. Deney	3. Deney	4. Deney	
1	94.9	94.3	94.3	95.5	94.8 ± 0.5
2	95.5	96.8	96.3	95.0	96.0 ± 0.8
3	93.9	94.3	94.5	93.5	94.1 ± 0.4
4	94.9	94.4	96.1	94.9	95.1 ± 0.7
5	95.9	94.2	94.6	96.5	95.3 ± 1.1

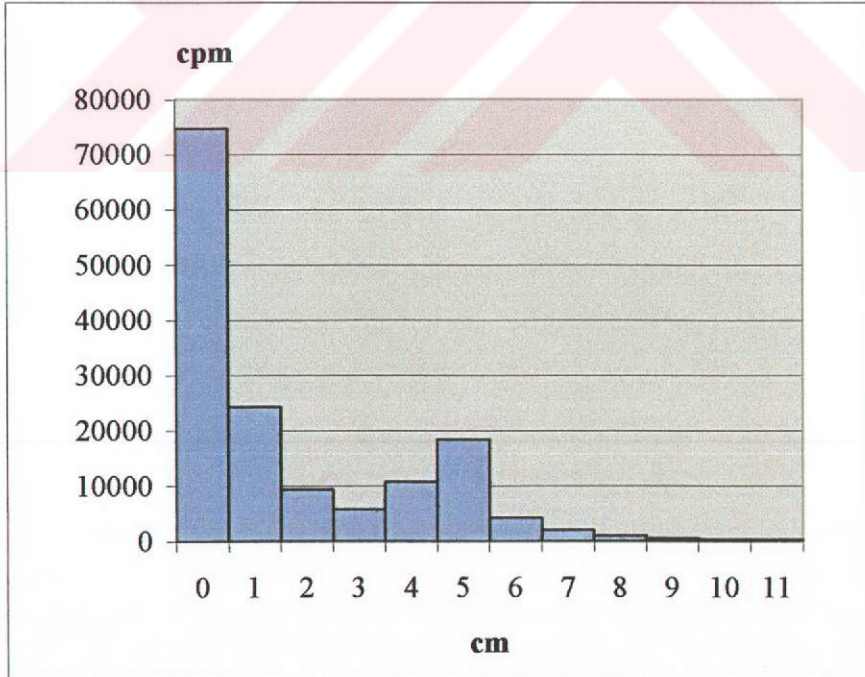
8.3 DMSA’nın Farklı pH Değerlerinde Hazırlanması

Bölüm 8.2.2’de anlatıldığı şekilde, fakat farklı pH değerlerinde DMSA çözeltileri hazırlandı. pH’ları 3.5, 4.5, 5.5, 6.5, 7.5 ve 8.3 olmak üzere hazırlanan DMSA çözeltilerine bölüm 8.2.4.1 ve 8.2.4.2’de açıklandığı gibi kromatografik yöntemler uygulandı.

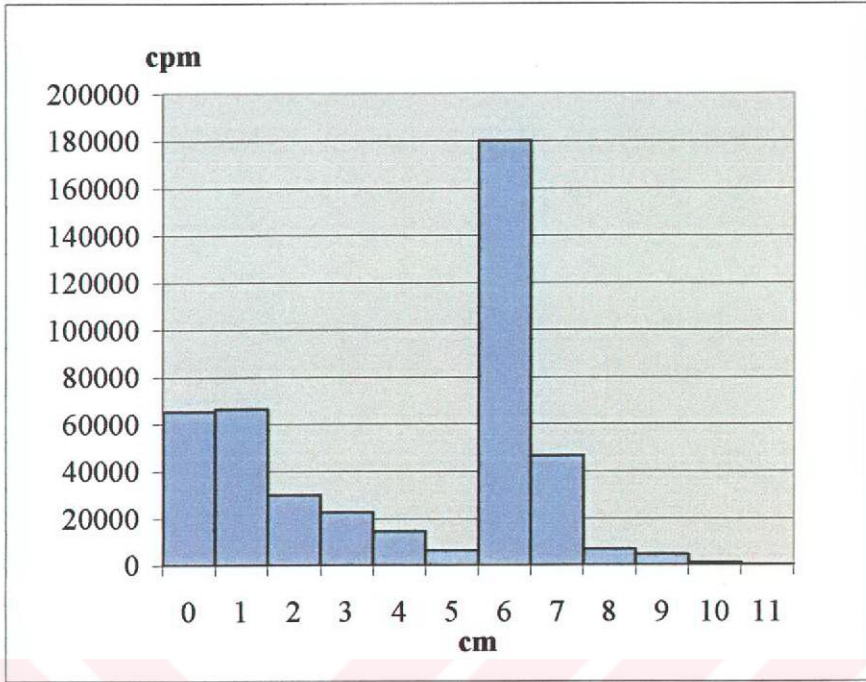
pH değerlerinin değişmesi ile serbest perteknetat ve hidrolize teknesyum miktarının değişmediği görülmüştür. pH’ın yükselmesi ile $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ ’nın oluşumu artmakta, ^{99m}Tc -DMSA’nın miktarı ise azalmaktadır. Bu iki farklı kompleksi birbirinden ayırmak ve bağlanma verimlerini tayin etmek için n-butanol:asetik asid:su çözütüsü kullanılarak ince tabaka kromatografisi yapıldı ve çıkan sayım değerlerine göre şekil çizildi. Değişen pH değerlerine göre çizilen şekiller aşağıda gösterilmektedir. Bu şekillere göre bulunan değerler çizelge 8.3’de verilmektedir.



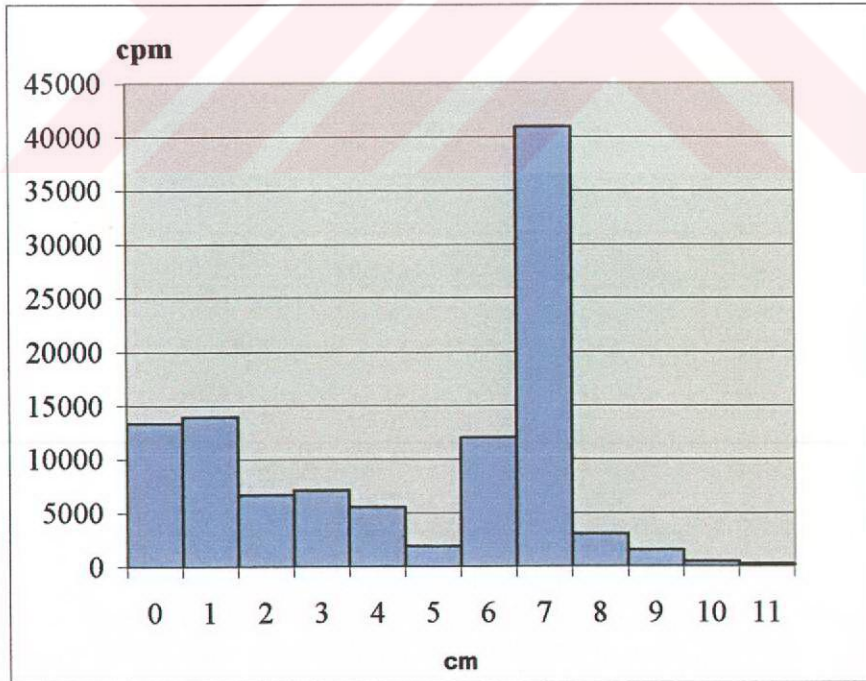
Şekil 8.10 pH 3.5 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi



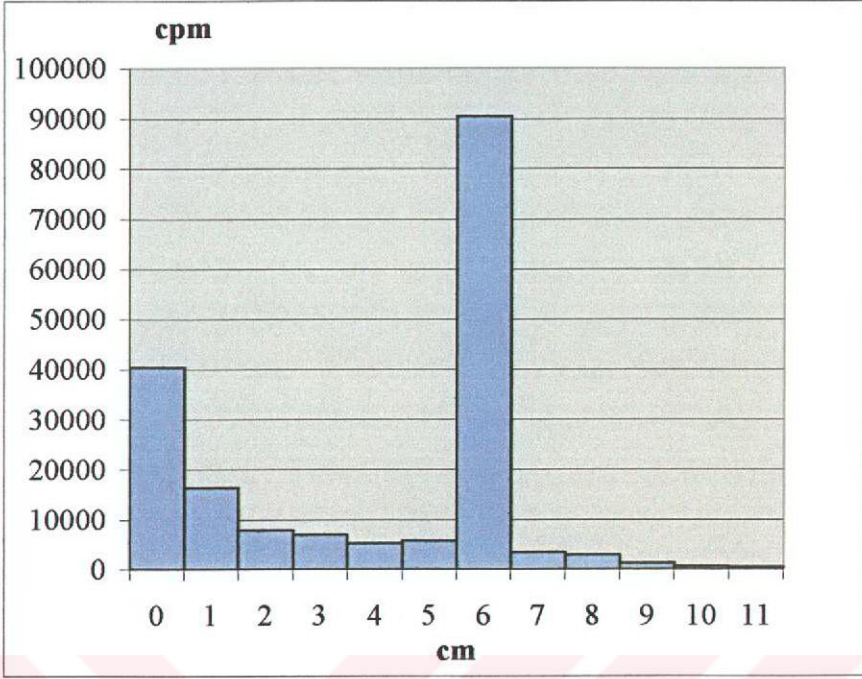
Şekil 8.11 pH 4.5 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi



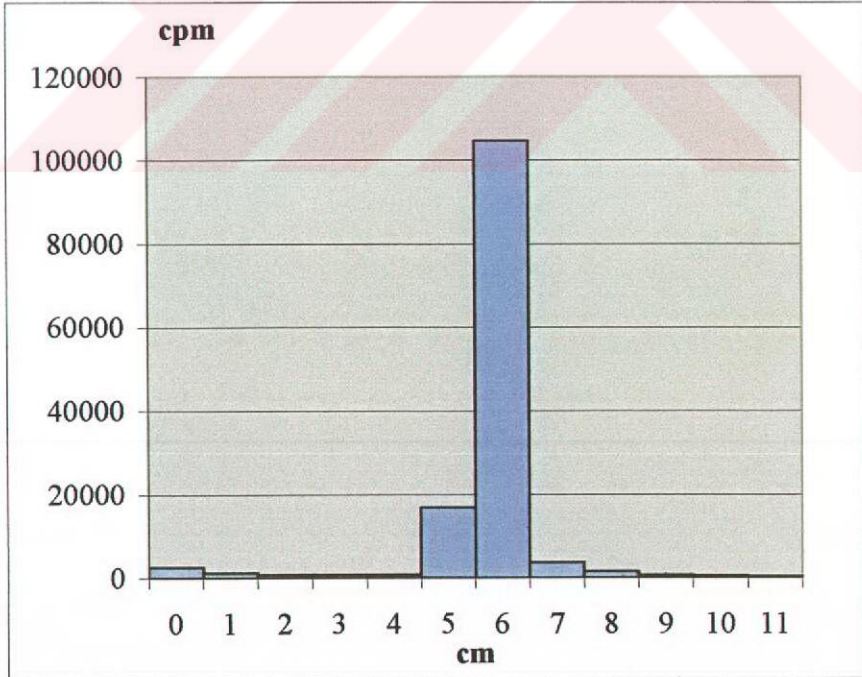
Şekil 8.12 pH 5.5 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi



Şekil 8.13 pH 6.5 için n-butanol : asetik asid : su ile yapılan ince tabaka kromatografisi



Şekil 8.14 pH 7.5 için n-butanol : asetik asid : su ile yapılan ince tabaka kromatografisi



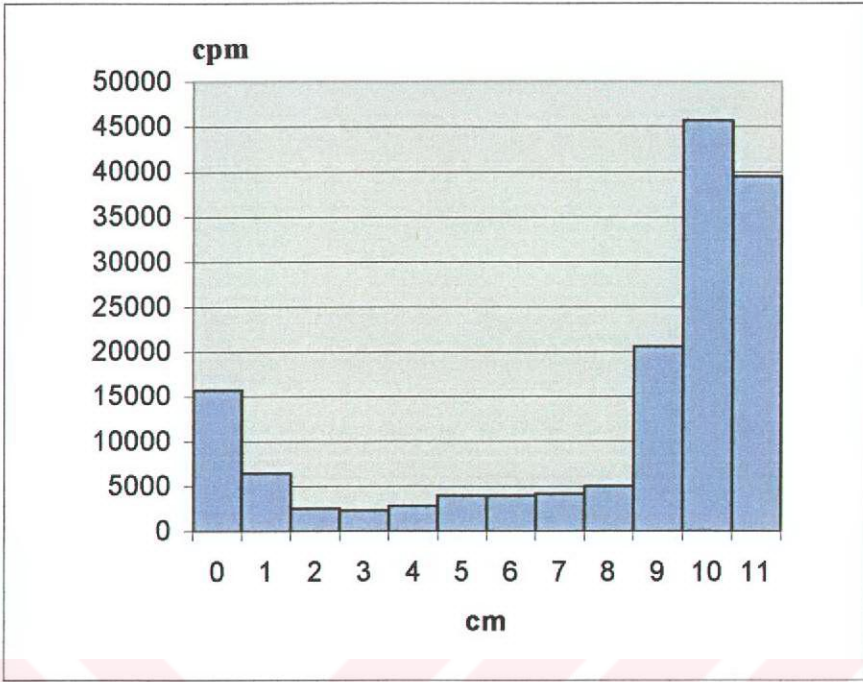
Şekil 8.15 pH 8.3 için n-butanol:asetik asid:su ile yapılan ince tabaka kromatografisi

Çizelge 8.3 Farklı pH değerlerine ait kromatografi sonuçları

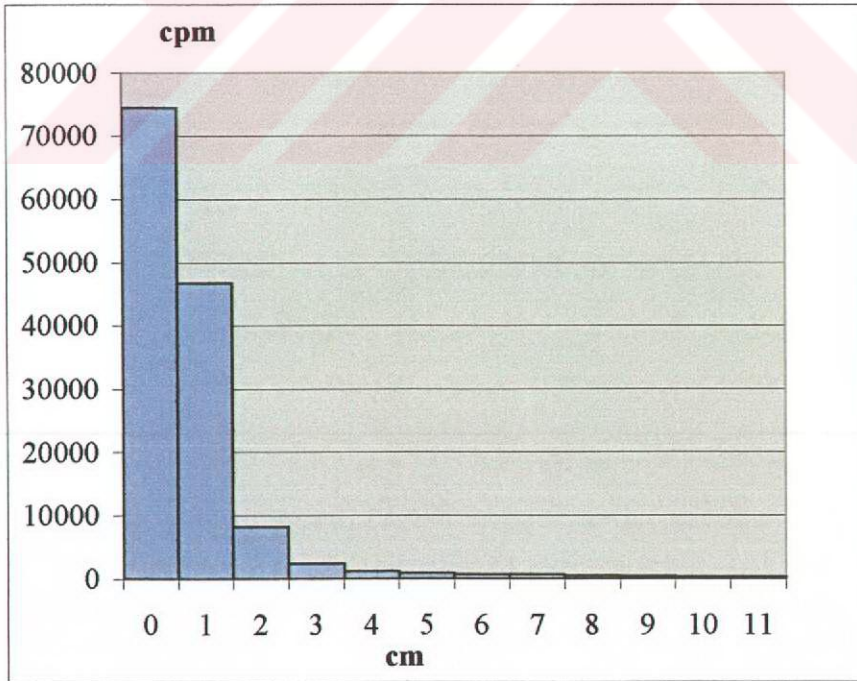
pH	%	1. Deney	2. Deney	3. Deney	4. Deney	Ortalama
3.5	^{99m} Tc-DMSA	90.1	94.8	87.3	88.3	90.1 ± 3.5
	^{99m} Tc(V)DMSA	7.2	5.2	8.9	7.3	7.2 ± 1.5
4.5	^{99m} Tc-DMSA	89.3	86.3	88.5	86.5	87.7 ± 1.5
	^{99m} Tc(V)DMSA	10.4	13.5	11.3	13.1	12.1 ± 1.5
5.5	^{99m} Tc-DMSA	44.4	44.0	45.0	50.6	46,0 ± 3.0
	^{99m} Tc(V)DMSA	54.2	54.5	53.0	47.6	52,3 ± 3.2
6.5	^{99m} Tc-DMSA	50.8	41.8	36.3	43.0	43.0 ± 5.9
	^{99m} Tc(V)DMSA	47.5	56.2	61.8	43.0	52.0 ± 8.5
7.5	^{99m} Tc-DMSA	33.6	30.0	40.1	42.4	36.5 ± 3.0
	^{99m} Tc(V)DMSA	59.3	59.5	57.8	55.3	58.0 ± 1.8
8.3	^{99m} Tc-DMSA	1.1	0.9	0.1	1.0	0.8 ± 0.5
	^{99m} Tc(V) DMSA	96.8	99.1	99.9	96.9	98.2 ± 1.6

8.4 DMSA'nın Farklı DMSA:Sn²⁺ Oranlarında hazırlanması

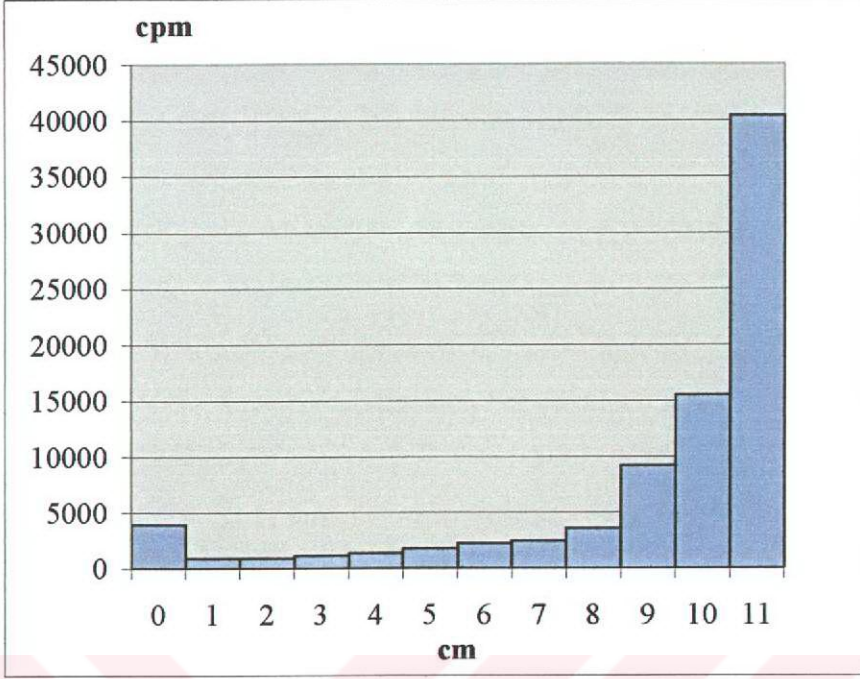
Bölüm 8.2.2'de anlatılan yöntemle göre aynı miktarda DMSA ve farklı miktarlarda kalay klorür çözeltisi kullanılarak, farklı DMSA:Sn²⁺ oranlarında DMSA çözeltileri hazırlandı. DMSA:Sn²⁺ oranları 1:1; 2:1; 3:1 olacak şekilde hazırlanan DMSA çözeltilerinin radyokimyasal saflık kontrolleri bölüm 8.2.4.1 ve 8.2.4.2'de anlatıldığı şekilde yapıldı. DMSA:Sn²⁺ oranının değişmesiyle serbest perteknetat miktarları aynı kalırken, hidrolize olmuş teknesyum ve ^{99m}Tc(V)DMSA'nın miktarlarında değişme olduğu gözlemlendi. Bu deneyle ilgili sonuçlar, çizelge 8.4'de verilmektedir.



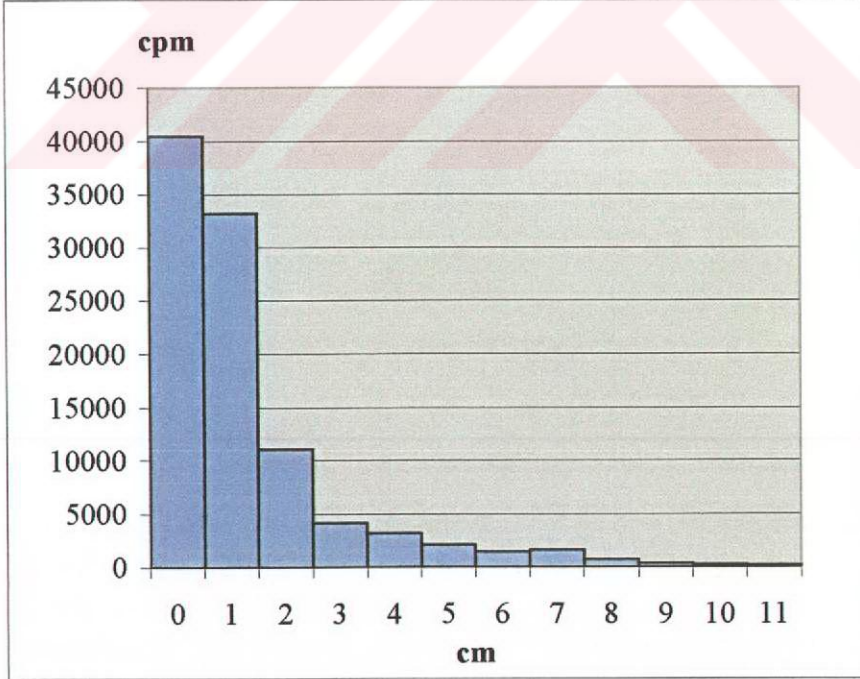
Şekil 8.16 DMSA:Sn²⁺ oranı 1:1 için %0.9'luk NaCl ile yapılan TLC



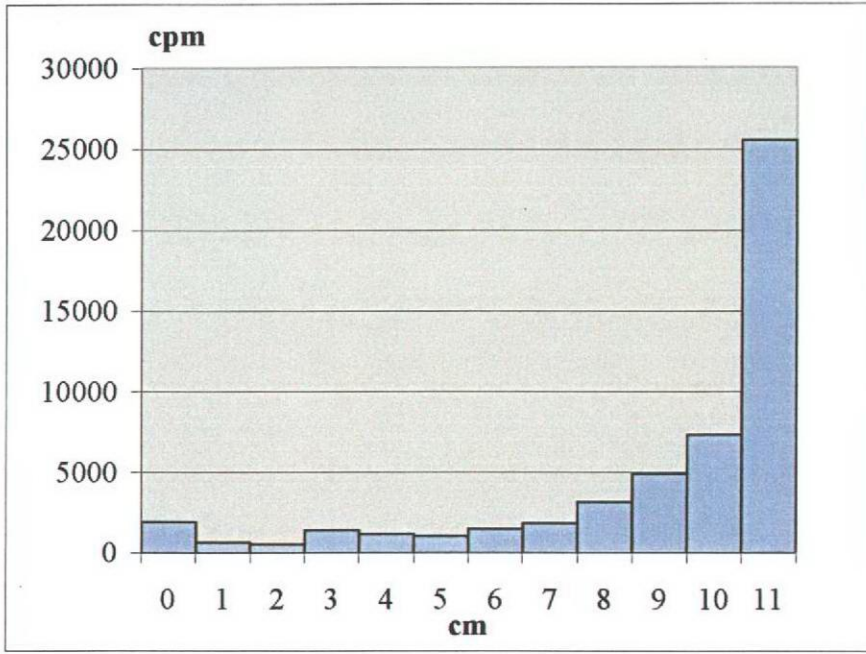
Şekil 8.17 DMSA:Sn²⁺ oranı 1:1 için butanol:asetik asid:su ile yapılan TLC



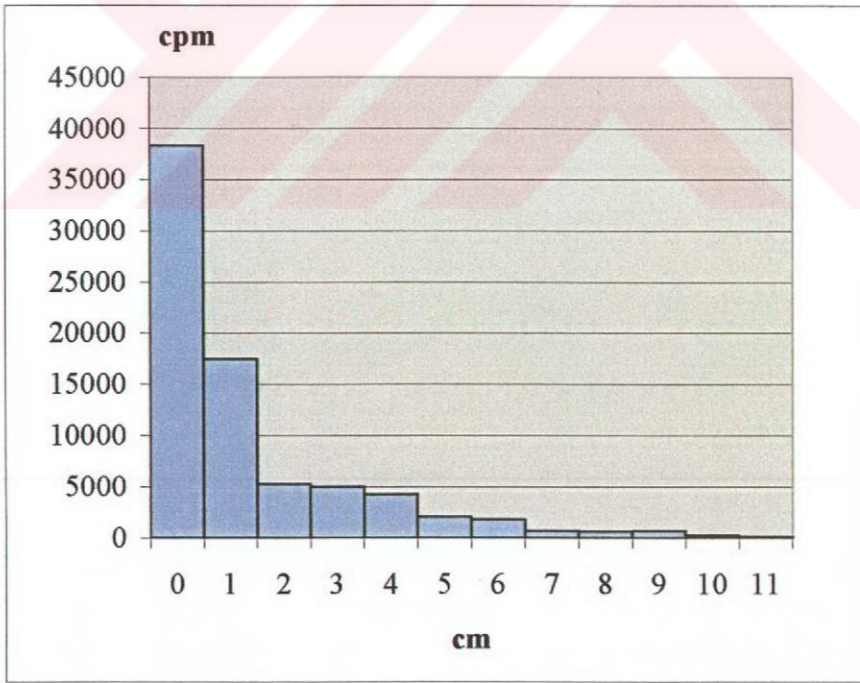
Şekil 8.18 DMSA:Sn²⁺ oranı 2:1 için %0.9'luk NaCl ile yapılan TLC



Şekil 8.19 DMSA:Sn²⁺ oranı 2:1 için butanol:asetik asid:su ile yapılan TLC



Şekil 8.20 DMSA:Sn²⁺ oranı 3:1 için %0.9'luk NaCl ile yapılan TLC



Şekil 8.21 DMSA:Sn²⁺ oranı 3:1 için butanol:asetik asid:su ile yapılan TLC


Çizelge 8.4 Farklı DMSA:Sn²⁺ oranlarına ait kromatografi sonuçları

DMSA:Sn ²⁺	%	1. Deneç	2. Deneç	3. Deneç	4. Deneç	Ortalama
1 : 1	^{99m} TcO ₂ .2H ₂ O	8.7	8.8	8.5	8.6	8.7 ± 0.1.
	^{99m} Tc(V) DMSA	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1 ± 0.0
2 : 1	^{99m} TcO ₂ .2H ₂ O	4.8	3.8	3.9	3.9	4.1 ± 0.9
	^{99m} Tc(V) DMSA	0.2	0.8	0.8	0.7	0.6 ± 0.3
3 : 1	^{99m} TcO ₂ .2H ₂ O	2.2	3.5	1.2	2.6	2.4 ± 0.5
	^{99m} Tc(V) DMSA	2.0	1.6	1.8	1.9	1.8 ± 0.2

8.5 Sentezlenen DMSA'nın ^{99m}Tc ile İşaretlenmesi

Bölüm 8.1.1'de sentezlenen meso-2,3-dimerkaptosuksinik asid, ^{99m}Tc ile işaretlendi ve radyokimyasal saflık kontrolleri yapıldı. Sonuçta oluşan ^{99m}Tc-DMSA'nın ve safsızlıkların yüzdeleri belirlendi (Çizelge 8.4) ve verim % 94 olarak hesaplandı.

Çizelge 8.5 Sentezlenen meso-2,3-dimerkaptosuksinik aside ait kromatografi sonuçları

	Etil metil keton		%0.9 NaCl	Butanol:Asetik asit:Su (3:2:3)
Deney No	Bağlanmış ^{99m}Tc (R_f : 0.0-0.1)	Serbest $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (R_f : 0.9-1.0)	$\text{TcO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (R_f : 0.0-0.1)	$^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ (R_f : 0.4-0.6)
1	99.8	0,01	5.0	1.4
2	99.8	0,01	3.7	1.4
3	99.9	0,03	4.6	1.5
4	99.9	0,01	4.8	1.2
Ortalama	99.9 ± 0.05	0.1 ± 0.01	4.5 ± 0.5	1.4 ± 0.1

% Verim : 94

9. SONUÇ

Son yıllarda nükleer tıp çalışmalarının gereksinim duyduğu özellikteki çeşitli radyofarmasötikler, uygun radyoizotoplardan üretilerek yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Radyofarmasötiklerin klinik uygulamalarda kullanılabilmesi için hedef organda birikme oranı, vücuttan atılma hızı, yarılanma ömrü ve gama enerjisi gibi nükleer özelliklerinin yanı sıra kararlılığı ve raf ömrü gibi ticari özellikleri de önemlidir.

^{99m}Tc diğer radyonüklidlere göre kısa-yarı ömürlülük, mono enerjili gama ışınına sahip olması gibi ideal nükleer özelliklerinden dolayı günümüzde çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

^{99m}Tc -DMSA böbrek görüntülemesinde kullanılan bir radyofarmasötiktir. $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$, böbrek ajanı olan ^{99m}Tc -DMSA ile aynı ligandı içermesine karşın bazik ortamda ve düşük Sn^{2+} konsantrasyonunda hazırlanmaktadır. Elde edilen radyofarmasötik +5 değerlikli ^{99m}Tc içermektedir ve yumuşak doku tümörlerinin görüntülemesinde kullanılmaktadır. ^{99m}Tc -DMSA ise asidik pH ta ve yüksek Sn^{2+} konsantrasyonunda hazırlanmaktadır.

Perteknetat iyonunun farklı oksidasyon durumlarının farklı biyolojik davranışa neden olduğu görülmektedir.

Statik böbrek görüntülemesinde kullanılan ^{99m}Tc -DMSA radyofarmasötığının $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ içermemesi gerekmektedir. Bu bileşiğin hazırlanması ile hastaya verilmesi arasında geçen sürede, içinde radyokimyasal safsızlıklar oluşabilmektedir.

^{99m}Tc radyofarmasötığının işaretleme veriminin belirlenmesi için bu radyofarmasötiklerin hazırlanması sırasında oluşan ^{99m}Tc işaretli bileşik, serbest perteknetat ve hidrolize olmuş ^{99m}Tc bileşenlerinin birbirinden ayrılması gerekmektedir.

Hızlı ince tabaka kromatografisinde (ITLC) etil metil keton çözeltisi kullanılarak, işaretleme verimi serbest perteknetata karşı bulunabilmektedir. Çünkü perteknetat iyonu aseton, metanol, etil metil keton gibi organik çözücülerde iyi çözünmektedir. ^{99m}Tc ile işaretli bileşikler ise bu çözücülerde çözünmedikleri için kromatogramın başlangıç noktasında kalmaktadırlar (Şekil 8.7).

Etil metil keton ile yapılan ince tabaka kromatografisinde ^{99m}Tc -DMSA'nın işaretleme verimi %99.7'dir. Serbest perteknetatın ise %0.01 oranında bulunduğu görülmektedir. Ancak bulunan

%99.7'lik verim sadece $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ ' ya ait değildir. $^{99m}\text{Tc-DMSA}$, hidrolize teknesyum ve $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ içeriyor olabilir.

$^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın içindeki safsızlıkların belirlenebilmesi için başka çözücüler kullanılarak ince tabaka kromatografisi yapıldı.

$^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın içinde oluşan bir safsızlık olan hidrolize olmuş teknesyumun belirlenmesi için %0.9'luk sodyum klorür çözeltisi kullanılarak ince tabaka kromatografisi yapıldı. Bu kromatografi yönteminde hidrolize olmuş teknesyumun ($^{99m}\text{TcO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) başlangıçta kaldığı, $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın ise serbest perteknetat ve $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ ile birlikte çözücü sınırına sürüklendiği görüldü (Şekil 8.8).

^{99m}Tc bileşikleri suda çözünebilen bileşiklerdir. Şekil 8.9'da görüldüğü gibi n-butanol:asetik asid:su (3:2:3) ile ince tabaka kromatografisinde, $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın, hidrolize olmuş teknesyum ile birlikte başlangıç noktasında kaldığı, $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın ise $R_f : 0.4-0.6$ 'da çıktığı gözlemlendi. Bu sonuç $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ 'nın küçük polianyonik bir molekül olmasına dayanmaktadır.

Bu sonuçlara göre $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ içinde oluşan safsızlıkların ortalama miktarı bulundu ve $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın verimi %95.3 olarak hesaplandı. US Pharmacopoeia ve European Pharmacopoeia'de belirtilen verim miktarı %95'tir. Dolayısıyla hazırlanan $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ radyofarmasötığının radyokimyasal olarak tıpta kullanılabilecek derecede saf olduğu saptandı.

$^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ bazik ortamda, $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ ise asidik ortamda oluştuğundan, farklı pH değerlerindeki DMSA'nın, ^{99m}Tc ile farklı radyofarmasötığı oluşturacağını gösterilmesi amacıyla artan pH'larda deneyler yapıldı. Bu deneyler sonucunda pH 2.5'da $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın verimi %95.3 iken, pH arttıkça $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ miktarının arttığı, n-butanol:asetik asid:su (3:2:3) ile yapılan ince tabaka kromatografisinde görüldü ve pH 8.3 olduğunda $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ veriminin %98 olduğu belirlendi (Şekil 8.15).

Kalay(II) klorür ^{99m}Tc radyofarmasötiklerinde indirgen olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden ^{99m}Tc ile DMSA kompleksinde ^{99m}Tc 'un oksidasyon derecesinin belirlenmesinde kalay(II) klorür miktarı çok önemlidir. Farklı kalay(II) klorür miktarlarında yapılan deneyler sonucunda Sn^{2+} miktarı azaldıkça $^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ 'nın miktarının arttığı görüldü (Çizelge 8.4).

$^{99m}\text{Tc-DMSA}$ hazırlamak için en uygun DMSA: Sn^{2+} oranı 2.5:1'dir. DMSA: Sn^{2+} oranları 1:1; 2:1 ve 3:1 olmak üzere hazırlanan çözeltilerde 1:1 oranında Sn^{2+} miktarı daha fazla olduğundan

$^{99m}\text{Tc(V)DMSA}$ 'nın miktarının arttığı, 3:1 oranında ise azaldığı görüldü (Çizelge 8.4).

Ayrıca kalay miktarındaki artış Sn^{2+} 'nin hidroliz olasılığını arttırmaktadır. Böylece $^{99m}\text{Tc-Sn}^{2+}$ -kolloid oluşturmak için hidrolize kalay, teknesyum ile yarışmakta ve işaretleme verimini düşürmektedir. Bu yüzden yüksek kalay(II) klorür miktarlarında hidrolize teknesyum miktarının arttığı bilinmektedir.

$^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın işaretleme verimini, pH ve kalay(II) klorür miktarındaki değişimler dışında, ısı, ışık, oksijenle temas gibi etkiler de düşürmektedir. Bu yüzden $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın 5 saat süreyle her saat başında ITLC ve TLC kontrolleri yapıldı.

$^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın 5 saat sonunda da radyokimyasal saflığını büyük miktarda koruduğu belirlendi. Ancak ^{99m}Tc 'un yarılanma ömrü 6.02 saat olduğundan 5 saat sonunda ^{99m}Tc 'un aktivitesi oldukça düşmekte ve bu da iyi bir görüntü alınmasını engellemektedir. Bu yüzden literatürde $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ 'nın en kısa sürede kullanılması, en fazla 4 saat bekletilmesi belirtilmektedir (IAEA, 1992).

Bu çalışma sonucunda dimerkaptosüksinik asid maddesinin sentezi yapıldı ve ayrıca $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ kiti bölüm 8.2.2'de anlatılan yöntemle %95.3 verimle elde edildi. Bu radyofarmasötigin böbrekte toplanma yüzdesinin belirlenmesi için hayvan deneylerine devam edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Babbar, A., Kashyap, R. ve Chauhan U. P. S., (1991), "A Convenient Method for the Preparation of ^{99m}Tc -Labelled Pentavalent DMSA and Its Evaluation as a Tumor Imaging Agent", *Journal of Nuclear Biology and Medicine*, 35:100-104.
- Bauer, R. ve Pabst, H. W., (1982), "Tc-Generators—Yield of ^{99m}Tc and Ratio to 'Inactive' ^{99}Tc ", *European Journal of Nuclear Medicine*, 7:35-36.
- Bostan, N., (1996), " ^{99m}Tc -DMSA ve $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA'nın Karakterizasyonu", İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul.
- Cantez, S. ve Görpe, A., (1992), "Pratik Nükleer Tıp", İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, İstanbul.
- Çakır, N., (2003) " ^{99m}Tc -Antimon Trisülfür Kolloid'in Radyofarmasötik Kiti Haline Getirilmesi ve Kararlılık Kontrollerinin Yapılması", T.C. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi (ÇNAEM), (1995), " $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Jeneratörü Üretim İzin Belgesi", İstanbul.
- Demir, M., (2000), "Nükleer Tıp Fiziği", İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Gerecke, M., Friedheim E. A. H. ve Brossi, A., (1961), "Zur Kenntnis der 2,3-Dimercapto-bernsteinsäuren", *Helvetica Chimica Acta*, 44(4):955-960.
- Imre, J., (1984), "Chromatographic and Biological Comparison of ^{99m}Tc -DMSA Prepared by Direct Labelling and Ligand Exchange Reaction", *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 5:301-310.
- International Atomic Energy Agency (IAEA), (1992), "Preparations of Kits for ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals", IAEA, Vienna.
- Lange, M. J., Piers, A., Kosterink, J. G. W., Luijk, W. H. J., Meijer, S., Zeeuw, D. Ve Van der Hem, G. K., (1989), "Renal Handling of Technetium-99m DMSA Evidence for Glomerular Filtration and Peritubular Uptake", *Journal of Nuclear Medicine*, 30:1219-1223.
- Mikeš, O., (1979) "Laboratory Handbook of Chromatographic and Allied Methods", John Wiley & Sons, New York.
- Moretti, J. L., Rapin, J. R., Saccavini, J.C., Lageron, A., Le Poncin, M. ve Bardy, A., (1984), "2,3-Dimercaptosuccinic Acid Chelates-1. Structure and Pharmacokinetic Studies", *International Journal of Nuclear Medicine and Biology* 11:270-274.
- Nakken, K. F., (1984), "99m-Technetium Labelled Chelates for Nuclear Medicine Application" *Journal of Oslo City Hospital*, 34:49-60.
- Nunn, A.D., (1992), "Radiopharmaceuticals, Chemistry and Pharmacology", Marcel Decker Inc., New York.
- Provoost, A. P. ve Aken, M. V., (1985), "Renal Handling of Technetium-99m DMSA in Rats with Proximal Tubular Dysfunction", *Journal of Nuclear Medicine*, 26:1063-1067.
- Saha, G. B., (1979) "Fundamentals of Nuclear Pharmacy", Springer-Verlag, New York.

Sampson, C.B., (1994), "Textbook of Radiopharmacy. Theory and Practice", Gordon & Breach Science Publishers, S.A., Amsterdam.

Schwochau, K., (2000), "Technetium Chemistry and Radiopharmaceutical Applications", Wiley-VCH, Weinheim.

Tubis, M., ve Wolf, W., (1976), "Radiopharmacy", John Wiley & Sons, New York.

Westera, G., Gadze, A. ve Horst, W., (1985), "A Convenient Method for the Preparation of $^{99m}\text{Tc(V)}$ dimercaptosuccinic Acid", International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 36(4):311-312.

Yaşar, S., Köksal, E. M., Yüce, Ö., Altunkaya, M., Türer, A., Çelebi, N., Yaşar, D., Yılmaz, F., Ataksor, B., (2002), "Radyasyondan Korunma Kurs Notları", TAEK, Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, İstanbul.

INTERNET KAYNAKLARI

[1] <http://www.snm.org/nuclear/history.html>

[2] <http://nuclearpharmacy.uams.edu/RPLIST.html>

[3] <http://www.izotop.com.hu/radpharm/tcik7.htm>

[4] http://www.thorne.com.pdf/monographs/DMSA_mono.pdf

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi	20.0.3.1980	
Doğum Yeri	Bursa	
Lise	1994-1998	Haydarpaşa Lisesi
Lisans	1998-2002	Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2002-Devam ediyor	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programı

