

---

## I. GENEL BİLGİLER

### I.1. RADYOFARMASİNİN TANIMI

Hastalara tanı ve tedavi amacıyla verilen radyoaktif tabiattaki ilaç molekülü ve farmasötik dozaj şekillerinin hazırlanması, kalite kontrolü, dağıtımı, kayıtlarının tutulması, saklanması, geliştirilmesi işleriyle uğraşan bilim dalına "Radyofarmasi" adı verilir.

#### I.1.1. Radyofarmasi Laboratuvarı

Nükleer Tıbbın rutin olarak kullandığı radyofarmasötiklerin hastalara uygulanmaya hazır formda temin edildiği yerlerdir. Bir başka deyişle radyofarmasötiklerin bir araya getirildiği ve insanlarda kullanıma uygun formda hazırlandığı ve dağıtıldığı bir laboratuvar ortamı olarak da tanımlanabilir. Uygun terimi, radyofarmasötik alan kişinin herhangi bir kullanım süreci sonucu zarar görmemesi ve ondan hedeflenen faydanın sağlanması anlamında kullanılmıştır. Bu hedefe ulaşabilmek için Radyofarmasi Laboratuvarı birçok işlevi yerine getirebilmeli, güvenli bir çalışma ortamına olduğu kadar istenilen standartta temin kapasitesine de sahip olmalıdır.

#### I.1.2. Radyofarmasötik

Kullanıma hazır olduğunda, yapısında radyonüklit içeren ve insanlarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardır.

Radyofarmasötikler özel bir grup ilaç olup hastaya uygulanmadan önce elde edilirler. Karakteristik özelliklerinden biri, kısa yarılanma ömrüne bağlı olarak çoğu radyofarmasötüğün kullanımdan hemen önce hazırlanmalarıdır. Genel olarak hasta tedavisinde dört tip radyofarmasötik kullanılır.

- a) **Kullanıma Hazır Radyofarmasötikler:** Bu ürünler yeteri kadar yarılanma ömrüne sahiptirler. Hastaya uygulama, radyoaktif bozunma hesaplandıktan sonra yapılır.
- b) **Yarı-Hazır Ürünlerden Elde Edilen Radyofarmasötikler:** Jeneratörlerden elde edilen radyonüklitlerle kitlerin birleştirilmesi sonucu elde edilirler.
- c) **Kullanım Öncesi Doğrudan Hazırlanan Radyofarmasötikler:** Bu grup ürünler hazırlanıp hemen kullanılması gereken parçacık hızlandırıcısı ürünleri veya uzun ömürlü ana radyonüklit içeren jeneratörler ile elde edilen radyoaktif gazlar ya da çözeltilerdir.

---

d) **Hastadan Alınan Örneklere Dayanan Radyofarmasötikler (Otolog İşaretili Ürünler):** Hastaya ait hücre veya plazma proteinleri radyonüklitle işaretlendikten sonra tekrar aynı hastaya verilir.

### **I.1.3. Nükleer Tıpta Sıklıkla Kullanılan Radyonüklitler ve Radyofarmasötikler**

Radyonüklitler ya reaktörde ya da parçacık hızlandırıcılarda üretilmektedir. Dünyada çok az tıp merkezinde üretim işi yapılır. Bu nedenle radyoaktif maddelerin taşınması söz konusudur. Taşımada radyonüklidin yarı ömrü çok önemlidir. Nükleer Tıp'ta kısa yarı ömürlü radyonüklitler tercih edilmektedir. Bu radyonüklitler içerisinde tanı amacıyla en çok kullanılan en ideal izotop Tc-99m'dir. Nükleer Tıp'ta kullanılan radyofarmasötiklerin yaklaşık %80'i Tc-99m işaretili bileşiklerden oluşur. Tc-99m 6 saatlik kısa yarı ömrü, 140 keV'lik enerjisi ile tercih edilen radyonüklittir. Nükleer Tıpta kullanılan radyonüklitler Tablo 1.1'de verilmiştir.

Radyofarmasötikler tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif bileşiklerdir. Nükleer Tıp'ta kullanılan radyofarmasötiklerin %95'i tanı ve %5'i tedavi amacıyla kullanılır. Nükleer Tıp'ta tedavi amacıyla yaygın şekilde kullanılan radyofarmasötikler Tablo 1.2'de, tedavi amacıyla yeni kullanılmaya başlayan ve tedavide kullanılan Sm-153, Sr-89, Re-186 ile ilgili bilgiler Tablo 1.3'te, F-18 -FDG ile bilgiler ise Tablo 1.4'te sunulmuştur.

**Tablo 1.1. Nükleer Tıpta Sık Kullanılan Radyonüklitler (11).**

Radyonüklit	Bozunma Tipi	Yarılanma Süresi	Foton Enerjisi (keV)	Verim (%) (Abundance)
C - 11	$\beta^+$	20.3 dakika	511	200
F - 18	$\beta^+$	109.0 dakika	511	194
P - 32	$\beta^-$	14.3 gün	Yok	—
Cr - 51	EC	27.7 gün	320	10
Co - 57	EC	270.0 gün	122 136	86 10
Co - 58	EC, $\beta^+$	71.3 gün	811 511	99 31
Fe - 59	$\beta^-$	45.0 gün	1099 1292	55 44
Ga - 67	EC	78.1 saat	93 185 300	38 24 16
Se - 75	EC	120.0 gün	121 136 265 280 401	16 54 57 24 12
Kr - 81m	IT	13.0 saniye	191	66
Mo - 99	$\beta^-$	66.7 saat	740 778	14 4
Tc - 99m	IT	6.0 saat	140	88
In - 111	EC	2.8 gün	172 247	90 94
In - 113m	IT	99.4 dakika	392	62
I - 123	EC	13.0 saat	159 27 (X ışını)	84 71
I - 125	EC	60.0 gün	35 27 (X ışını)	7 115
Xe - 127	EC	36.4 gün	172 203 375	25 68 18
I - 131	$\beta^-$	8.1 gün	364 637	82 7
Xe - 133	$\beta^-$	5.3 gün	81	36
Hg - 197	EC	65.0 saat	77	25
Hg - 203	$\beta^-$	46.5 gün	279	82
Tl - 201	EC	73.0 saat	69 (X ışını) 71 (X ışını) 80 (X ışını)	27 47 20

**Tablo 1.2. Yaygın Bir Şekilde Kullanılan Radyofarmasötikler ve Tahmin Radyasyon Dozları (11).**

Radyonüklit	Kimyasal Form	Kullanım	Uyg. Aktivite ( $\mu\text{Ci}$ )	Uygula. Yolu	Kritik Organ	Rad. Dozu mrad/ $\mu\text{Ci}$
Krom-51	Sodyum Kromat Enjektabl	Kırmızı Kan Hücreleri İşaretleme	150	IV	Dalak	4.0
Krom-51	Albumin Enjektabl	GI Protein Kaybı Tayini	30	IV	Dalak	23.0
Kobalt-57 Kobalt-58	Siyanokob alamin Kapsül ve Çözelti	Pernesiyöz Anemi Tanısı, Mal Absorbsiyon Tayini	0.5-0.8	PO	Karaciğer	110.0
Galyum-67	Galyum Sitrata Enjektabl	Tümör Görüntüleme	3000	IV	Dalak	0.60
İndiyum-111	İndiyum Pentetat (DTPA) Enjektabl	Sistemografi	500	IT	Beyin	14.0
Iyot-123	Sodyum İyodür Kapsül ve Çözelti	Tiroid Görüntüleme	100-400	PO	Tiroid	13.0 7.5 2.4
Iyot-125	Albumin Enjektabl	Kan ve Plazma Hacim Tayini	5-10	IV	Overler Tüm Vucut	0.78 0.60
Iyot-125	Iyotalamat Enjektabl	Glomerüler Filtrasyon Hızı Tayini	30	IV	Overler Böbrekler	0.14 0.11
Iyot-125	Fibrinojen Enjektabl	Bacaklarda Derin Venöz Trombüs Tayini	100	IV	Tiroid	13.0 0.2
Iyot-131	Sodyum İyodür Kapsül ve Çözelti	Tiroid Fonk. Tanısı Tiroid Görüntüleme. Tiroid Görüntüleme. Tiroid Metastaz Lokalizasyonu Hiper Tiroidizm Tedavisi Tiroid Kanserlerinin Tedavisi	5-10 50-100 100-200 1000-2000 5000-30000 150000-200000	PO PO PO PO PO PO	Tiroid	1300 800 260

Tablo 1.2 Devam

Iyot-131	Rose Bengal Enjektabl	Karaciğer Fonksiyonları Tanısı	250	IV	Kolon	35
Iyot-131	Ortoiyodo hippurat Enjektabl	Renal Fonksiyon Tanısı, Renal kan Akışı,	75 200	IV	Mesane Duvarı (Iyot yok) Tiroid (% 3 Max Iyot)	3.3 40.5
Demir-59	Demir Sitrat Enjektabl	Demir Metabolizması Ferrokinetik Çalışması	10	IV	Dalak	130
Kripton-81m	Gaz	Akciğer Ventilasyon Çalışması.	1000-10000	Inhalasyon	Akciğerler	2.5
Fosfor-32	Kromik Fosfat Süspansiyon	Metastatik Hastalıkların Sebep olduğu Plevral veya Peritoneal Sıvı Toplanması Tedavisi	10000-20000	IP	Plevra (Yüzey) Periton (Yüzey)	1150 900
Fosfor-32	Sodyum Fosfat Enjektabl	Polisitemi Vera Tedavisi	1000-8000	IV	İskelet	63
Selenyum-75	Selenometiyonin	Pankreas Görüntüleme	250	IV	Karaciğer	25
Teknesyum-99m	Sodyum Perteknetat Enj	Beyin Görüntüle. Tiroid Görüntüle. Tükrük Bezi Kan Havuzu Vesiko-üretal Reflu Gözyaşı Bezi Gö. Plesenta Lokaliz.	20000 10000 5000 20000 1000 100 3000	IV IV IV IV Uretral Göz D. IV	Mide Duvarı Tiroid Mesane Duvarı Göz Lensleri	0.25  0.13 0.03 0.14 4
Teknesyum-99m	Albumin (HSA) Enj.	Kan Havuzu Gö.	20000	IV	Kan	0.05
Teknesyum-99m	Macro Agregat Albumin (MAA) Mikroküre Enj.	Akciğer Per. Gö. Derin Ven Trombüsü Gö.	3000	IV	Akciğerler	0.25

**Tablo 1.2 Devam**

Teknesyum-99m	Albumin Kolloid Enj.	Kemik iliği, Dalak, Karaciğer Görüntüleme	5000	IV	Karaciğer	0.33
Teknesyum-99m	Disofenin (DISIDA) Enj.	Safra Kesesi Görüntüleme	5000	IV	Kolon	3.9
Teknesyum-99m	Etidront (EHDP) Enj.	Kemik Görüntüleme	15000	IV	Mesane Duvarı Mesane Duvarı	0.13 (2 Saat) 0.31 (4.8 Saat)
Teknesyum-99m	Gluseptat (GH) Enj.	Beyin Görüntü. Böbrek Görüntü.	20000 15000	IV IV	Mesane Duvarı Mesane Duvarı Renal Korteks	0.12 (2 Saat) 0.28 (4.8 Saat) 0.24
Teknesyum-99m	Medronat Enj. (MDP)	Kemik Görüntü.	15000	IV	Mesane Duvarı Mesane Duvarı	0.13 (2 Saat) 0.31 (4.8 Saat)
Teknesyum-99m	Oksitronat (HMDP) Enj	Kemik Görüntü	15000	IV	Mesane Duvarı Mesane Duvarı	0.13 (2 Saat) 0.31 (4.8 Saat)
Teknesyum-99m	Pentetat (DTPA) Enj.	Beyin Görüntüle., Renal Per. Böbrek Görüntü. GFR Tayini Akciğer İnh.Gör.	10000- 20000 3000-5000 3000-5000 1000-2000	IV IV IV Aerosol	Mesane Duvarı	0.45
Teknesyum-99m	Pirofosfat Enj.	Kemik Görüntü. İnfarktüs Tayini Kan Havuzu Tayini	15000 15000 20000	IV IV IV	Mesane Duvarı Mesane Duvarı	0.10 0.23 0.12
Teknesyum-99m	Sülfür Kolloid (SC) Enj.	Karaciğer-Dalak Görüntüleme Kemik iliği Gastro-Özefagal Reflu	5000 10000 300-500	IV IV PO	Karaciğer	0.34

**Tablo 1.2 Devam**

Teknesyum-99m	Suksimer (DMSA) Enj.	Böbrek Görüntüleme	5000	IV	Renal Korteks	0.85 0.07
Talyum-201	Talyum Klorür Enj.	Miyokard Perfüzyon Sintig.	2000	IV	Böbrekler	1.25
Ksenon-127	Gaz	Akciğer İnhalasyon Görüntüleme	5000-10000	Inhalasyon	Burun Mukozası Akciğerler	0.015 (1 mc/L <sup>-1</sup> ) 0.0044 (1mc/L <sup>-1</sup> )
Ksenon-133	Gaz	Akciğer İnhalasyon Görüntüleme, Beyin Kan Akış Çalışm.	10000-20000	Inhalasyon	Burun Mukozası Akciğerler	0.116 (1 mc/L <sup>-1</sup> ) 0.0065 (1 mc/L <sup>-1</sup> )
Ksenon-133	Salin Enj.	Kardiak Anomali, Beyin Kan Akış Çalışması	1000-30000	IV	Beyin Beyin	0.013 0.020
		Akciğer Fonksiyon	1000	IV	Akciğer	0.008
		Kas ve Deri Kan Akış Çalışm.	2000-30000	IV	Tüm Vucut	0.002
			100-200	IM, ID		
Ytterbiyum-169	Pentetat (DTPA) Enj.	Sisternografi	500-1000	IT	Beyin Omirilik (NL) Omirilik (HPH)	3.2 15.0 25.0

**Tablo 1.3. Yaygın Kullanılan Radyofarmasötikler ve Tahmini Radyasyon Dozları (12-14).**

Radyonüklit	Kimyasal Form	Kullanım	Uyg. Aktivite ( $\mu\text{Ci}$ )	Uygulama Yolu	Kritik Organ	Rad. Dozu $\text{mGy. MBq}^{-1}$
Renyum-186	HEDP	Metastatik Kemik Ağrıları	30000-35000	IV	Kemik	0.58
Samaryum-153	Lexidronam Pentasodium	Metastatik Kemik Ağrıları	1000/kg	IV	Kemik	1.54
Stronsiyum-89	Stronsiyum Klorür	Metastatik Kemik Ağrıları	30/kg	IV	Kemik	17.0

**Tablo1.4. Flor-18 Kullanımı (15).**

İzotop Adı	Kimyasal Formu	Kullanımı	Uygulama Yolu	Uygulanan Aktivite (MBq)	Kritik Organ	Radyasyon Dozu (mSv)
Flor-18	2- $^{18}\text{F}$ floro-2deoksi-D-glukoz	-Tüm Vücut Tümörleri Tanısı (Tiroid, Kolorektal Kanserler, Göğüs Kanserleri, ayrıca Tüm Vücut Taraması, -Kan Havuzu Çalışmaları	IV	185-370	İdrar kesesi	3-10



---

#### 1.1.4. Radyofarmasinin Gelişimi

Maddenin atom yapısı eski çağlardan beri düşünüldüğü halde 19. yüzyılın başlarında ortaya çıkarılabilmemiş ve bir seri buluşlar sonucu (Dalton 1803, Avagadro 1811, Faraday 1838 vb.) ancak 1910 yılından sonra ayrıntılı olarak açıklanabilmiştir.

1896 yılında Roentgen, uranyum tuzlarının spontan olarak radyasyon çıkardığını ve gün ışığından korunmak amacıyla opak bir ekranla kapatılan fotoğraf plağını etkilediğini göstermiştir.

1897 yılında iki çeşit ışın varlığını Rutherford ortaya çıkartmıştır. Bunlar alfa ve beta ışınlarıdır. 1899 da Becquerel bu ışınların manyetik alandan geçerken yön değiştirmelerinden yola çıkarak alfa ışınlarının pozitif, beta ışınlarının negatif yükü olduklarını ayrıca beta ışınlarının elektronlara eş olduğunu göstermiştir. 1900 yılında Villard, manyetik alandan etkilenmeyen üçüncü bir ışının (gama) varlığını saptamıştır. 1898 yılında da Pierre ve Marie Curie birlikte uranyum tuzu radyoaktivitesinin uranyum miktarı ile orantılı olduğu ve değiştirilen fiziksel ve kimyasal şartların bu radyoaktiviteyi etkilemediğini saptamış ve radyoaktivitenin uranyum atomuna bağlı bir olay olduğu sonucuna varmışlardır. 1913 yılında Rutherford ve Saddy izotopların varlığını ortaya çıkarmışlardır. Roentgen'in X ışınlarını keşfi "Radyoloji"nin, Curie'lerin yapay radyoaktiviteyi gerçekleştirerek Nobel Ödülü almaları "Nükleer Tıbbın" temellerinin atılmasına yol açmıştır.

1945 yılında Amerika Birleşik Devletleri Japonya'ya atom bombası atarak radyasyonun silah sistemlerinde de kullanılabileceğini göstermiştir. Aynı yıl Abbott Laboratuvarları atomun barışçıl amaçlarla tıpta kullanımı için ilk girişimde bulunmuştur. Tiroit hastalıklarının tedavisinde Radyo-iyotun (I-131), Polisitemia Rubra Vera'nın tedavisinde Radyofosforun (P-32) kullanılmasıyla iyi sonuçlar alınması radyoaktivite ve radyasyonun sağlık alanında kullanılmasına öncülük etmiştir.

Ülkemizde ise İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1952 yılında Tıp Fakültesi'ne bağlı Haseki Hastanesi Tedavi Kliniği içinde Radyoizotop Laboratuvarı Prof. Dr. Suphi Artunkal tarafından kurulmuş ve Endokrinoloji ağırlıklı çalışmıştır. 1965 yılında Haseki Hastanesi Tedavi Kliniği'ne ilk çizgisel tarayıcı gelmiş ve iyot "uptake", nükleer hematoloji yağ absorpsiyonu gibi testlere ilaveten her türlü sintigrafik çalışmalar başlamıştır. Bu ünite sonradan Nükleer Tıp Enstitüsü ve Nükleer Tıp Merkezi adını almıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyobiyojoloji Enstitüsündeki çalışmalar 1963'te başlamıştır.

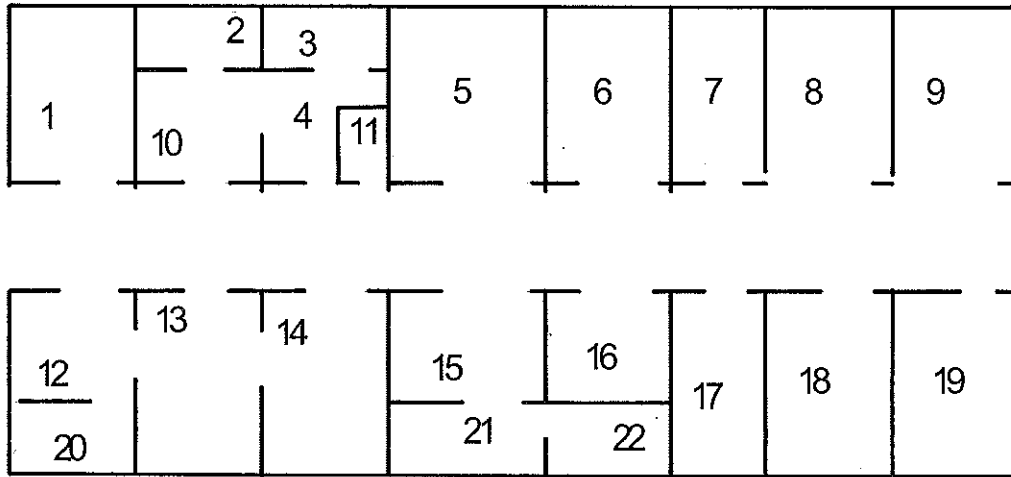
Radyofarmasötiklerin, eczacıların temel başvuru kaynağı olan farmakopelerdeki yeri bakımından incelendiğinde Avrupa'da radyofarmasötiklerle ilgili ilk monografin Norveç Farmakopesinde yer aldığı görülmektedir. Farmasötik prensiplere göre radyofarmasötiklerin ilk üretimi Norveç'te 1950 yılında gerçekleştirilmiştir. Norveçli radyofarmasistler, radyofarmasötikler için bir GMP rehberi hazırlamışlardır. Bu çalışmalar daha sonra Norveç Tıp Konseyi tarafından sürdürülmüş ve Avrupa'daki çalışmalara baz oluşturmuştur. Ardından İngiltere Good Radiopharmacy Practise (GRP) ilkelerini geliştirmiştir.

Amerikan Farmakope'si 1960'taki XVI. Baskısından itibaren konuya "Radyoaktivite" başlığı altında yer vermiştir. Extra Farmakope ise 1958'den beri "Radyoizotoplar" başlığı altında ilgili bilgileri bulundurmaktadır. Günümüzde Avrupa Farmakope'si başta olmak üzere pek çok farmakopede konuyla ilgili bilgiler bulunmaktadır.

Nükleer eczacıların yetişmesi eğitim programında radyofarmasiye yer vermekle mümkün olmaktadır. Nükleer eczacılığın en ileri düzeyde olduğu ABD'dir. Bu ülkede nükleer eczacılık programları lisans, yüksek lisans, doktora ve ihtisas programları şeklinde yürütülmektedir.

#### 1.1.5. Nükleer Tıp ve Radyofarmasi Laboratuvarı

Türkiye'de Radyofarmasi Laboratuvarları, Nükleer Tıp laboratuvarlarının bünyesinde ya hastane içinde bir bölüm ya da bağımsız olarak kurulmuşlardır. Nükleer Tıp multidisipliner bir bilim dalıdır ve radyasyonun tanı ve tedavi amacıyla kullanım alanı olarak da tanımlanabilir. Nükleer Tıp bölümlerinin güvenli, etkin ve ekonomik işlevi açısından yerleşiminin planlı yapılması gerekir. Yerleşim planlamasında hasta potansiyeli en belirli etkindir. Şekil 1.1'de orta büyüklükte bir yataklı hastane içinde kurulacak bir Nükleer Tıp bölümünün yerleşim planı verilmiştir. Radyofarmasi Laboratuvarları, Nükleer Tıp içinde hastanın kolay ulaşamayacağı iç kısımlara kurulur.



**Şekil 1.1.** Bir Nükleer Tıp Bölümünün Temel Yerleşim Planı. Soğuk alanlar solda ve girişe yakın, ılık ve sıcak alanlar sağdadır. 1- Bekleme salonu 2-3- Dr. Odası 4- Sekreter 5- Konferans Salonu 6- Akciğer Gör. 7- Kalp Gör. 8- Böbrek Gör. 9- Diğer Gör. 10- Resepsiyon 11- Tuvalet 12- Gama sayacı 13- Radyoassay 14- Trioid Uptake 15- Kontrol 16- Karanlık Oda 17- Ana Bilgisayar 18- Atık Depolama 19- Sıcak Oda 20- Bilgisayar 21- Şef Teknisyen 22- Dinlenme Odası (Bu planlama sadece yerleşim göstermekte olup ölçekli değildir.)(18).

---

## **1.2. GMP-GRP**

### **1.2.1 Kalite Güvencesi**

Ürünün amaçlanan kullanımına uygun kalitede olmasını garanti altına alan organizasyonların tümüdür. Kalite güvencesi ürünün toplam kalitesinden sorumludur.

Kalite güvencesinin içinde,

**1- GMP** : Good Manufacturing Practice (İyi Üretim Uygulamaları) kalite güvencesinin en önemli unsurlarından biridir,

**2- Validasyon:** Her aşamada validasyon, ürün üretiminde en önemli unsurlardan biridir,

**3- GLP** : Good Laboratory Practice (İyi Laboratuvar Uygulamaları)

**4- GSP** : Good Storage Practice (İyi Saklama Uygulamaları)

**5- GDP** : Good Delivery Practice (İyi Taşıma Uygulamaları)

vardır.

Her firmanın organizasyon şemasında kalite güvenliği adı altında ayrı bir bölümü olmalıdır. Bu bölüm firmanın kendi iç standartlarını oluşturur: Bu bölüm üretim bölümüyle ilişkili olmalı, GMP'nin standartlarını hazırlamalı, kalite kontrolle ilişkili olmalıdır. Üretim yapılabileceği kadar olan validasyon işlerini kalite güvencesi bölümü yapmalıdır. Burada iki amaç vardır:

- İlacın kalitesini güvence altına almak,

- Bitmiş ürüne gelene kadar hata yapılmasını engelleyerek bitmiş ürünün hata riskini azaltmak. Hem firmanın kaybını engellemek hem de ürünü kurtarmak.

### **1.2.2 GMP**

İyi üretim uygulaması, farmasötik ürünlerin kalite standartlarına ve amaçlanan kullanım şekline göre ve ruhsatına esas bilgilerin veya ürün spesifikasyonunun gerekli gördüğü şekilde üretilmesini ve kontrol edilmesini güvence altına alır ve kalite güvencesinin bir parçasıdır.

GMP'yi oluşturan beş temel unsur şunlardır:

**i- Personel**

**ii- Tesisler ve Ekipman**

**iii- Üretim**

**iv- Dokümantasyon**

**v- Kalite Kontrol**

Sanitasyon-Hijyen, Fason Üretim (Kontratlı üretim), Denetim, Şikayetler, Geri çekme, Geri kazanma, Özel üretim koşulu gerektiren maddeler için üretim, GMP'nin uyması gereken hususlardır.

### 1.3. İYİ RADYOFARMAŞİ UYGULAMALARI (GOOD RADIOPHARMACY PRACTICE) (GRP)

Genel olarak, farmasötiklerle ilgili hem ulusal hem de uluslararası kuruluşlar tarafından çeşitli GMP konuları ana hatları ile yayımlanmıştır. Bunların detayı, ilke olarak oldukça benzerdir; bazıları çok geneldir, bazıları ise çok fazla ayrıntı içerir. Radyofarmasötiklerle ilgili, şimdiye dek az sayıda yayım yapılmıştır. Radyofarmasötiklerin son üretimi ve hazırlanmasında iyi uygulama ana hatlarının, (İyi Radyofarmasi Uygulaması) GRP olarak adlandırılması önerilmiştir. Hastanelerde radyofarmasötiklerin hazırlanması ve ele alınmasıyla ilgili olarak GRP, farmasötiklerin geleneksel GMP prensipleri ile radyasyondan korunma kavramlarını birleştirir. Amacı radyofarmasötiklerin kalitesini hastaya uygulama noktasına kadar korumaktır.

Ülkemizde de 1994 yılında Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanan "İspençiyari ve Tıbbi Müstahzar İmalathaneleri Yönetmeliği Uygulama Kılavuzu" Ek 6'da Radyofarmasötik üretimi ile ilgili bilgiler verilmiştir. Burada en az D sınıfı çevre içinde A sınıfı olan Laminar hava akımı (LAF) altında üretim yapılmasının gerektiği belirtilmiştir (Bkz. EK 2).

Radyofarmasötik üretimi için de şart koşulan steril ürünlerin üretimi için hava sınıflandırma sistemi Tablo 1.5'te verilmiştir.

**Tablo 1.5. Steril Ürünlerin İmalatı İçin Hava Sınıflandırma Sistemi (22).**

Kalite Sınıfı	Bir Metreküp Havada İzin Verilen Maksimum Partikül Sayısı		Bir Metreküp Havada İzin Verilen Maksimum Canlı Mikroorganizma Sayısı
	0.5 µm veya üstü	5 µm veya üstü	
A Laminar Hava Akımlı Çalışma Yeri	3.500	Yok	1* den az
B	3.500	Yok	5*
C	350.000	2.000	100
D	3.500.000	20.000	500

Bu kılavuza göre:

- Laminar hava akımı sistemlerinde dikey akımda 0.30 m.sn<sup>-1</sup> ve yatay akımda 0.45 m.sn<sup>-1</sup>'lik homojen bir hava akış hızı sağlanmalıdır.
- B, C, D kalitesindeki ortam şartlarına ulaşılabilmesi için, uygun HEPA filtreler ve iyi bir hava akış modeli olan bir odada hava değişim sayısı genel olarak 20 değişim.sa<sup>-1</sup> 'ten fazla olmalıdır.
- (\*) işaretli düşük değerler, ancak fazla sayıda hava örneği alınması halinde güvenilir olur.

---

- İzin verilen maksimum partikül sayılarına ilişkin değerler ABD 209 C Federal standardına yaklaşıklık olarak şu şekilde tekabül eder:

Sınıf 100 = A ve B sınıfı, Sınıf 10.000 = C sınıfı ve Sınıf 100.000 = D sınıfı

- Dolum esnasında ürünün kendisinden kaynaklanan partiküller ve damlacıklar nedeniyle, dolum yapılan noktada partikül standartlarına her zaman uygunluk sağlanamayabilir.

### **1.3.1. Kalite Güvencesi (KG)**

Ürünün amaçlanan kullanıma uygun kalitede olmasını garanti altına alan orginazasyonların tümüdür. Radyofarmasötiklerin kalitesi garanti altında olmalı ve sistem kullanım amacına uygun bir ürün ortaya çıkacak şekilde tasarlanmalı, dokümente edilmeli, yürütülmeli ve kontrol edilmelidir. Sistem içinde gerekli personel, tesisler, aletler ve diğer kaynaklar bulunmalıdır. Standartların tasarlanması, geliştirilmesi ve ayarlanması (radyofarmasötiklerin teknik özellikleri) hastane düzeyinde bile hesaba katılması gereken diğer unsurlardır. Kullanılan radyofarmasötiklerin çoğu kullanıma hazır veya yarı imal edilmiş radyofarmasötikler biçiminde üretici tarafından yerine getirilmektedir.

GRP kalite garantisinin, radyofarmasötiklerin hastanelerde kullanım amaçlarına uygun bir kalite elde edilecek biçimde tutarlı olarak hazırlanmaları ve muamele edilmelerini sağlamayı hedefleyen parçasıdır. Hem preparatın hazırlanması hem de kalite kontrolüyle ilgilidir.

Kalite Kontrolü GRP'de radyofarmasötik maddenin kalitesinin ilgili standarda uygun olmasını sağlamak üzere yapılacak analitik testler, dokümantasyon ve değerlendirmeye ilgilidir.

Sürveyans (takip) kalite garanti programının, radyofarmasötüğün kalitesini mümkün olduğu kadar yakından izlemek üzere tasarlanmış bir parçasıdır. İlaç etkileri ve ters reaksiyonlar kaydedilmeli ve ulusal ve/veya uluslararası merkezlere bildirilmelidir. Radyofarmasötiklerin hastalarda tüm beklenilmeyen biyodağılım olayları, radyofarmasötüğün kalitesinde ortaya çıkabilecek herhangi bir değişikliğin belirlenebilmesi amacıyla gözden geçirilmelidir. Bu radyofarmasötiklerin radyokimyasal saflıkları mümkünse tayin edilmelidir.

GRP; bu farmasötiklerin özel radyoaktif doğası nedeniyle hem üretim işleminin, bir üretici ile hastanedeki son hazırlık arasında paylaştığı özel sisteme hem de genel olarak GMP kurallarına uymalıdır. Aynı zamanda, radyofarmasötikleri hazırlayan personelin radyasyon tehlikelerinden korunmasına özel olarak dikkat edilmelidir.

GRP'nin pek çok önemli öğeleri vardır. Daha önce de belirtildiği gibi, önemli unsurlar arasında personel, tesisler, ekipman, dokümantasyon, çalışma yöntemleri ve kalite kontrol bulunmaktadır. Eğer yalnızca bir öğenin seçilmesi gerekirse, büyük olasılıkla bu operatör olacaktır. İşlemlerin çoğunun manuel olarak gerçekleştirildiği ve çok az şeyin otomatik olarak yapıldığı bu küçük ölçekli operasyonda; sonucun kalitesi, normal farmasötik üretime göre operatöre çok daha fazla bağlıdır. Bu durum, diğer öğelerin göz ardı edilebileceği anlamına gelmez; ancak

---

yeni bina ve gereçler yerine kaynakların personele daha fazla yönlendirilmesiyle daha etkili sonuçlar elde edilebileceği anlaşılmaktadır.

Gereksinim duyulan organizasyonun türü, tesisler ve personel vb., parametreler gerçekleştirilecek işin büyüklüğüne bağlıdır.

Radyofarmasötiklerin güvenli ve etkili bir şekilde hazırlanması ve kullanılmasını (GRP) sağlayan önemli faktörlerden bazıları da, yeterli tesis, uygun ekipman, doğru maddeler ve onaylı yöntemler dahil gerekli tüm olanaklarla donatılmış eğitilmiş ve nitelikli personel tarafından yürütülen ve dokümanite edilen, önceden tanımlanmış bir üretim sürecidir. Kalite yalnızca test yaparak sağlanamaz; tüm üretim süreci boyunca ürünün kalitesi sağlanmalı ve kalite, taşıma ve saklama sırasında da korunmalıdır.

### **1.3.2 Personel**

Her seviyede, yapılacak işleri yürütmek için gerekli deneyime sahip ve mesleki eğitim almış yeterli sayıda personel bulunmalıdır. Her bir pozisyonun görev ve sorumlulukları açıkça tanımlanmalı ve yazılı olarak açıklanmalıdır.

Personelin nitelikleri, yapılacak iş için yalnızca yeterli olmamalı, aynı zamanda yapılacak işin tipi ve miktarına uygun olmalıdır.

"Üretim müdürü", hijyen, üretim alanları, ekipman, ana formüllere göre üretim süreçleri, kayıtlar, saklama ve taşımadan da sorumlu olmalıdır. Kalite güvence sorumlusu, hammadde ve bitmiş ürünlerin serbest bırakılmasından ve bu ürünlerin stabilitesinin takip edilmesinden sorumlu olmalıdır. Bir ürünü serbest bırakma kararı, proses içi kontrollerin ve analitik kalite kontrol yöntemlerinin tümünü içeren parti kayıtlarının incelenmesi esasında verilmelidir. Üretim ve kalite kontrolle ilgili bütün yöntemler, uygulamaya konmadan önce kalite güvence sorumlusu tarafından onaylanmalıdır. Her seviyede personel eğitiminin organize edilmesinden sorumlu kişiler de tayin edilmelidir. Eğitimin sürekli yapılması ve bütün alanların bütünü bir parçası haline gelmesi çok önemlidir.

#### **1.3.2.1. Nitelikler**

Radyofarmasötiklerin üretimi ve kalite güvencesinden sorumlu kişilerin, uygulama deneyimi kazanmaları ve kuramsal eğitim almaları gereken başlıca alanlar şunlardır: Eczacılık (mikrobiyoloji dahil); radyofarmasi, radyasyondan korunma, radyofarmakoloji ve kimya (radyokimya dahil). Farklı konuların hangi seviyede araştırılması gerektiği ve ayrı eğitim kurslarının içeriği ve ilgili koşullar, mevcut personelin temel eğitimine ve alacakları sorumluluklara göre değişiklik gösterecektir.

---

### 1.3.2.2. Eğitim

Radyofarmasötiklerin üretimi ve kullanılmasıyla uğraşan kişilere, eczacılık, iyi üretim uygulamaları, hijyen, radyasyon hijyeni ve özellikle görevlendirildikleri işle ilgili konularda eğitim verilmelidir. Benzer şekilde, üretim alanlarına girebilecek diğer personele de, (örneğin; servis, hijyen) bu tür alanlarda nasıl çalışılacağı konusunda uygun eğitim verilmeli veya çalışırken sürekli denetim altında tutulmalıdır. Gerekli tüm bilgileri kapsayan az sayıda resmi eğitim kursu olduğu için, radyofarmasötik araştırmacılarına, hemşire ve teknisyenlere meslek içi eğitim verilmesi uygundur. Personelin sahip olduğu bilgilerin ilgili tüm alanlarda güncel kalmasını sağlamak için eğitim sürekli verilmelidir. Hijyen ve radyasyondan korunma konuları en az altı ayda bir ele alınmalıdır. Eğitim programları, güncel olmalarını sağlamak için sürekli olarak gözden geçirilmelidir.

### 1.3.2.3 Hijyen

Hem genel hijyen hem de radyasyon hijyeni, radyofarmasötiklerin üretilmesi ve kullanılmasıyla doğrudan veya dolaylı olarak bağlantılı herkes için önemlidir. Burada hijyen, üretim sürecine katılan kişilerin ve radyofarmasötiklerin kontaminasyon olasılığını ortadan kaldırmak için alınan tüm önleyici önlemleri kapsamaktadır. Hijyen ve radyasyon hijyeni talimatları detaylı olarak hazırlanmalı ve güncel kalmaları sağlanmalıdır.

Yüksek bir kişisel hijyen standardının tutturulmasına dikkat edilmelidir. Bu, yalnızca ürünlerin mikrobiyal kontaminasyonu olasılığını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda işçilerin radyoaktif kontaminasyon olasılığını da azaltır. El yıkama sistemleri gibi, iyi hijyenik standarda sahip gerekli sistemler kullanılmalı ve bu sistemlerin elle çalıştırılmayanları tercih edilmelidir. Tek kullanımlık mendiller ve kağıt havlular kullanılmalıdır. Radyoaktif maddeyle kontaminasyon halinde kullanılacak duşlar bulunmalıdır.

Radyofarmasötiklerin kullanıldığı ve üretildiği alanlarda, ziyaretçiler dahil herkes koruyucu giysiler giymelidir. Galoş giyilmesi veya ayakkabının değiştirilmesi her zaman önerilmektedir; çünkü bunlar alanın hijyenik koşulları üzerinde çok büyük bir etkiye sahiptir. Bu uygulama, tozların içeriye girmesini engeller ve aynı zamanda radyoaktif kontaminasyonun çalışma alanı dışına yayılmasını önler. Steril radyofarmasötiklerin hazırlandığı ve dolayısıyla ayakkabı değiştirmenin zorunlu olduğu alanlara ek olarak, diğer alanlarda da bu uygulamanın hayata geçirilmesi düşünülmelidir. Geleneksel soyunma alanı bariyeri yerine, alana giriş çıkışın daha kolay olmasını sağlayan, toz emici bir yaygıyla kaplı işaretli bir alanın ayrılması yeterli olabilir.

Radyofarmasötiklerde kullanılacak radyoaktif olan ve olmayan maddelerle doğrudan el temasından, ellerin radyoaktif kontaminasyonunu da önleyecek uygun eldivenler kullanılarak kaçınılmalıdır. Bazı çalışmalarda steril eldivenler kullanılmalıdır.

Kontaminasyona maruz kalmış ellerden bulaşıcı hastalık geçmesi riski yüksektir. Bu yüzden radyofarmasötikler kullanılırken ellerin hijyeninin muhafaza edilmesi çok önemlidir. Eldivenler kesinlikle sıkı olmalıdır. Radyofarmasötiklerin kullanıldığı alanlarda yemek yemek, içmek, sigara içmek, sakız çiğnemek, tütün ve diğer maddeler ve kozmetik ürünler kullanmak yasaklanma-

---

lıdır. İyi ağız hijyeni sağlamanın gerekli olduğu vurgulanmalıdır. Ağızdan ve burundan kontaminasyon riski aşağıdaki önlemlerin alınmasıyla büyük ölçüde ortadan kaldırılabılır: Açık ürünlerin civarında konuşmamalı, hapşırılmamalı, öksürmemeli, maske giymeli, üretim sırasında bir saç koruyucu kep takılmalıdır. Bu koruyucu, tüm saçı kaplamalı ve düzenli aralıklarla değiştirilmelidir.

Radyasyondan korunma kuralları, personelin işe alınmadan önce sağlık muayenesinden geçirilmesini gerektirir. İlgili muayene çeşitli aralıklarla tekrarlanır. Hijyen için özel bir muayeneye gerek duyulmamaktadır, çünkü bu tür muayenelerin, bütün hastalıkları ortaya çıkarmaya yetecek sıklıkta yapılamayacağı anlaşılmıştır. Enfeksiyon taşıyan bireyler üretimde çalışmamalıdır.

#### **1.3.2.4. Kontaminasyon**

Radyoaktiviteyle, asit ve bazik maddeler gibi başka tehlikeli maddelerle kontaminasyona maruz kalınması durumunda izlenecek yöntemler, radyoaktif (ve başka tehlikeli madde) atıklarla mücadeleye ilişkin genel acil durum yöntemlerinin vazgeçilmez bir parçası olarak detaylı bir şekilde hazırlanmalıdır. Bu tür acil durumlarda alınacak önlemler ile ilgili yazılı talimatlar hazırlanmalı ve tüm personel acil durum yöntemleriyle ilgili olarak bilgilendirilmelidir.

Kişisel dekontaminasyon yöntemleri de mümkün olduğu kadar hızla uygulamaya konulmalıdır. Çoğu durumda, daha spesifik bir yöntem aramadan önce acil tedavi için su kullanmak iyi bir yoldur. Bir sonraki önemli adım, radyoaktif ve diğer tipte kontaminasyonun yayılmasını önlemektir. Radyoaktif atıklarla mücadele etmek için gerekli olan bütün malzemeleri, giysileri ve ekipmanı içeren, derhal kullanıma hazır bir "acil durum kutusu" veya el arabasını her zaman çalışma alanında bulundurmak çok faydalı bir önlemdir. Bu kutu veya el arabası diğer ilk yardım ekipmanlarının yanında bulundurulmalıdır.

#### **1.3.3. Tesisler**

Prencip olarak tesisler ve aletler işlemlerin en iyi şekilde yapılabileceği şekilde yerleşmiş, tasarlanmış, inşa edilmiş ve bakımlı olmalıdır. Plan ve tasarımları hata riskini en aza indirecek ve etkin bakım ve temizliğe izin verecek, çapraz bulaşmayı, toz ve kir birikmesini ve radyofarmasötiklerin kalitesini kötü etkileyebilecek diğer her türlü etkiden kaçınmayı sağlayacak şekilde yapılmış olmalıdır. Ayrıca personel ve çevrenin radyasyondan uygun biçimde korunmalarını sağlayacak şekilde tasarlanmış olmalıdır.

Tesislerin, laboratuvarında olabilecek bir radyoaktif kirlenme durumunda personelin ve dış ortamın korunması için hazırlanmış geleneksel radyoizotop laboratuvarları plan ve prensiplerine mümkün olduğu kadar uyması gerekir.

Radyasyon tehlikesi, radyofarmasötiklerin sterilitesi, toksisitesi ve saflığı ile ilgili sorunlara tam dikkat sarf edileceği biçimde kontrol edilmelidir. Radyasyondan korunma yönetmeliklerinde radyoizotop laboratuvarlarının tasarımlarıyla ilgili şartlar kullanılacak radyonüklitlerin miktarlarına bağlıdır. Yer tahsisi ve laboratuvarın yerleşim planı yapılacak işe bağlıdır. Ayak, diz veya dirsekle çalışan muslukları olan lavabolar bulunmalıdır.



---

Koruyucu kıyafetlerin giyilip çıkarılabileceği ve kullanılmadıkları zamanlarda saklanabilecekleri bir giriş holü veya girişe yakın bir alan sağlanmalıdır.

Yetkisiz kişilerin girişlerini engelleyecek önlemler alınmalıdır.

Tesislerin yayılım planları, preparat hazırlanmasının gereken işlemler sırasına uygun olarak mantıklı bir sırayla yapılmasını sağlayacak biçimde olmalıdır.

Preparat hazırlama alanı içinde yapılacak süreç içi kontroller preparat hazırlama işlemini riske atmamak şartıyla yapılabilir.

Uygun aydınlatma, ısı, nem ve havalandırma sağlanmalıdır. Borular, elektrik ışık aksamı, havalandırma noktaları ve diğer tesisat temizlenmesi güç kalıntılar bırakmayacak şekilde tasarlanmış ve yerleştirilmiş olmalıdır. Bunlara bakım sırasında erişilmesi, mümkün olduğu kadar preparat hazırlama alanının dışından yapılabilirdir.

Boşaltma yerleri ve kanalizasyon bağlantıları ulusal yönetmeliklere uygun olmalıdır.

Havalandırma sistemi çevre alanlara göre negatif basınç sağlanacak şekilde tasarlanmış olmalı ve yeterli sayıda hava değişim noktaları bulunmalıdır. Değiştirilen hava, filtre edilmelidir.

Depolama alanları çeşitli kategorilerde materyallerin ve ürünlerin düzenli depolanmasına izin verecek kapasitede olmalıdır.

Tesisler düzenli olmalı ve bakımları dikkatle yapılmalıdır. Tamir ve bakım işlemlerinin ürün kalitesini tehlikeye atmaması sağlanmalıdır. Tesislerin bakımı ayrıntılı yazılı yöntemlere göre yapılmalıdır.

#### **1.3.3.1. Steril Radyofarmasötikler**

Steril radyofarmasötiklerin hazırlanması mikrobiyal kontaminasyon riskinden kaçınacak biçimde ve enjeksiyonluk preparatlar için partikül ve pirojen kontaminasyonu önlenecek biçimde yapılmalıdır.

Steril radyofarmasötiklerin, personel ve madde/malzeme girişinin hava kilidi olan kapılardan yapıldığı temiz bir alanın içindeki kapalı bir iş istasyonunda hazırlanması tercih edilmelidir.

Temiz alanlarda, partiküllerin yayılması ve toplanmasını en aza indirmek ve temizlik maddelerinin ve deterjanların tekrar tekrar uygulanmalarına izin vermek amacıyla açığı tüm yüzeyler düzgün, su ve hava geçirmez ve çatlaksız olmalıdır. Temiz alanların bakımı uygun bir standarda göre yapılmalıdır. Sıvı biriktiren çukur ve kanallardan (sink and drain) mümkün olduğu kadar kaçınılmalı, ancak yapılması gerekiyorsa tasarımları, yerleri ve bakımları mikroorganizmalarla kirlenmeyi en aza indirecek şekilde olmalıdır.

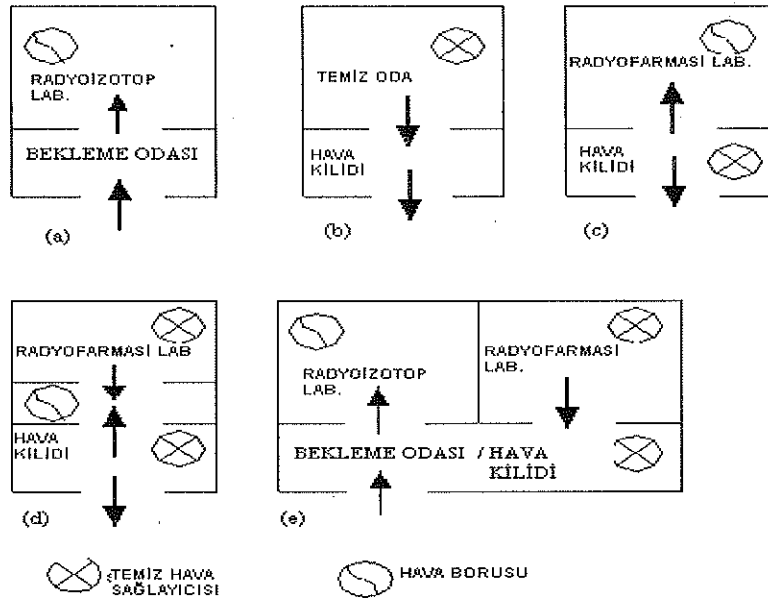
Prepsipte, filtre edilerek alınan hava temiz alan içinde çevre alana göre pozitif basıncı sürdürmelidir. Çevre açısından radyasyondan korunma şartlarını yerine getirebilmek için, temiz odalarda, hava kilitlerinde ve komşu alanlarda hava basınçlarını dikkatle dengelemek gerekir.

Hava-yoluyla kirlenmeye karşı radyoizotop laboratuvarlarında (personelin korunması) ve temiz odada ürünün korunması prensipleri Şekil 1.2 a-b'de verilmiştir. Bir Radyofarmasi Laboratuvarında her iki gereksinimi karşılama örnekleri Şekil 1.2 c-e'de verilmiştir.

Preparat hazırlama odasında hava kilidi bulunuyorsa ve negatif basınç gerekiyorsa, hava kilidinde hem preparat hazırlama odasına, hem de çevreye göre pozitif basınç oluşturarak çevre alanlara göre pozitif basınç sağlanabilir ( Şekil 1.2 c).

Hava girişinde olabilecek arızaları gösteren bir uyarı sistemi ve basınç farkının önemli olduğu alanlarda basınç farkı göstergesi takılmış olmalıdır.

Kabul alanları gelen materyalin içeri alınmadan önce temizlenmesine olanak sağlayacak şekilde tasarlanmış ve donatılmış olmalıdır.



Şekil 1.2. Personel ve Ürünün Korunma Prensipleri (21).

### 1.3.3.2. Laboratuvarın Sınıflandırılması

Radyoaktif maddelerin güvenli kullanımını sağlamak için, bir laboratuvarın veya radyasyonu kullanan diğer bir yerin planlanmasında radyasyon güvenlik gereksinimlerini göz önünde bulundurmamak gerekmektedir. Planlamada en önemli unsurlar laboratuvarında iş güvenliği, normal ve olağanüstü koşulların her ikisinde de çevreye minimum düzeyde radyoaktif madde salınması ve radyoaktif maddenin atılmasına kadar güvenli çalışma ortamı sağlanmasıdır.

Ülkemiz yönetmeliklerinde laboratuvar sınıflandırması ile ilgili bilgilerin detayları yönetmeliklerde olmamakla beraber kullanılan radyoaktivite miktarına ve cinsine göre "in-vitro" Radio Immuno Assay (RIA) veya Araştırma Laboratuvarı, Tanı ve Ayakta tedavi amaçlı Nükleer Tıp Laboratuvarları ile I-131 Yataklı Tedavi Laboratuvarları olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), laboratuvar sınıflandırmasını, hastane düzeyinde Nükleer Tıp Laboratuvarlarına göre tanımlamıştır:

1-Hastane düzeyi A (örneğin üniversite hastanesi),

2-Hastane düzeyi B (örneğin merkezi, bölgesel ya da devlet hastaneleri)

3-Hastane düzeyi C (örneğin ana bölge ya da kamu hastaneleri)

Temel düzeyde Nükleer Tıp, daha düşük düzeyli hastanelerde de gerçekleştirilebilir. Küçük fakat ihtisaslaşmış kurumlar, eşit derecede ihtisaslaşmış sınırlı nükleer tıp hizmetleri sunabilirler.

ICRP, laboratuvarları üç farklı aktivite miktarına göre sınıflandırır: İç ışınlanmaya maruz kalma riskine göre "düşük", "orta" ya da "yüksek" olmak üzere sınıflandırılır.

**Tablo 1.6. Laboratuvar Sınıflandırması (25).**

Sınıflandırma	Düşük	Orta	Yüksek
Aktivite	< 100 $\mu$ Ci	100 $\mu$ Ci – 100mCi	> 100 mCi

Verilen aktiviteler, çeşitli laboratuvar tiplerinde işleme tabi tutulan radyoaktiviteler toplamıdır. Sr-89, I-125 ve I-131 için toplam aktivite, belirtilen aktivitelerin onda birini geçmemelidir. H-3 için, aktivite belirtilenin 100 katı olabilir. Aynı zamanda, farklı çalışma seviyelerine ait muhtelif laboratuvar çalışmaları için katsayılar Tablo 1.12 ve Tablo 1.13'de verilmiştir. Radyofarmasi Laboratuvarında çalışma katsayısı 1 – 0.1 arasında verilirken saklama için bu katsayı 100 olarak belirtilmektedir.

IAEA'nın da kullandığı, İngiltere'de kullanılan laboratuvar sınıflandırması Tablo 1.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.7. Aktivite Seviyelerine Göre Laboratuvar Tipleri (1, 26).**

Radyonüklit Radyotoksinite Sınıfı	Aktivite Seviyelerine Göre Laboratuvar Tipleri		
	1. Tip	2. Tip	3. Tip
Sınıf 1	< 10 $\mu$ Ci	10 $\mu$ Ci – 1 mCi	> 1 mCi
Sınıf 2	< 1 mCi	1 mCi – 100 mCi	> 100 mCi
Sınıf 3	< 100 mCi	100 mCi – 10 Ci	> 10 Ci
Sınıf 4	< 10 Ci	10 Ci – 1000 Ci	> 1000 Ci

Almanya'da ise IAEA'nın tavsiye ettiği standartlara göre hazırlanan laboratuvarlar, kullanılan radyoaktivite miktarlarına göre A, B ve C sınıfı olmak üzere 3'e ayrılır. Bu laboratuvarlar açık kaynakların kullanılmasına göre tasarlanmış odalardan ( Örnek: ölçüm odası, radyoaktif madde deposu, atık depolama odası, sıvı atıkları depolama odası, dekontaminasyon odası, havalandırma sistemi kumanda odası, personel odaları vb.) oluşmaktadır.

Sınıflandırma ile ilgili bilgiler Tablo 1.8'de verilmiştir.

**Tablo 1.8. Laboratuvarların Radyoaktivite Miktarlarına Göre Sınıflandırılması (27)**

Laboratuvar Tipi	C-Tipi	B-Tipi	A-Tipi
Muafiyet Sınırları (M)	$<10^2 \times M$	$(10^2-10^5) \times M$	$>10^5 \times M$

(Yaygın şekilde kullanılan radyonüklitlerin muafiyet sınırlarına örnek olarak verilen aktiviteler: Sr-89 için  $1 \times 10^6$  Bq, Y-90 için  $1 \times 10^5$  Bq, Tc-99m için  $1 \times 10^7$  Bq, I-123 için  $1 \times 10^7$  Bq, I-125 için  $1 \times 10^6$  Bq, I-131 için  $1 \times 10^6$  Bq, Sm-153 için  $1 \times 10^6$  Bq, Re-186 için  $1 \times 10^6$  Bq, Tl-201 için  $1 \times 10^6$  Bq).

İskandinav ülkelerinde laboratuvar tasarımları diğer ülkeler gibi laboratuvarın kullandığı radyonüklit miktarı ve türüne bağlıdır. Laboratuvarların sınıflandırılması ile ilgili örnek bilgi Tablo 1.9'da verilmiştir.

**Tablo 1.9. İskandinav Ülkelerinde Laboratuvar Sınıflandırılması (21).**

Radyonüklit	Laboratuvar Tipi		
	Düşük Derece (MBq)	Orta Derece (GBq)	Yüksek Derece (GBq)
I-125 veya I-131	Max 5	0.005-0.5	> 0.5
Tc-99m	Max 500	0.5-50	> 50
In-111	Max 50	1<	> 1

Radyoizotop laboratuvarları denince radyoaktif maddeleri açık kaynak olarak kullanan laboratuvar kastedilmektedir. Radyoizotop laboratuvarları A, B veya C tipi şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma kullanılan radyoizotopun toksisite sınıfına, bir defada kullanılan aktivite miktarına ve çalışma şekline göre yapılır. Bu laboratuvarlar ayrıca gözetimli ve denetimli alanlara ayrılır.

Radyoaktif maddeler laboratuvarında bireysel işlemlere tabi tutuluyorsa Tablo 1.10'da verilen her bir sınıf için belirtilen aktivite sınırlarına uymalıdır. Bir defada kullanılan aktivite miktarı "STUK GUIDE 1.6"da verilen muafiyet sınırının altında ise laboratuvarında radyasyon güvenliği için özel önlem alınması gerekmemektedir.

**Tablo 1.10. Kullanılan Radyoizotopun Toksikite Sınıfı ve Laboratuvar Sınıflandırılması (23).**

Radyonüklit Radyotoksikite Sınıfı	Laboratuvar Tipi ve Bir Defada Kullanılacak Aktivite Miktarı		
	Tip C (MBq)	Tip B (MBq- GBq)	Tip A (GBq)
Sınıf 1	< 0.5	0.5 - 0.5	> 0.5
Sınıf 2	< 5	5 - 5	> 5
Sınıf 3	< 50	50 - 50	> 50
Sınıf 4	< 500	500 - 500	> 500

Yaygın şekilde kullanılan radyoizotoplar için radyotoksikite tablosu Tablo 1.11'de verilmiştir.

**Tablo 1.11. Sıklıkla Kullanılan Radyonükliflerin Radyotoksikite Sınıflandırılması (23).**

Grup 1						
Pb-210	Po-210	Ra-226	Ra-228	Ac-227	Th-228	Th-230
U-232	Pu-238	Pu-240	Pu-241	Pu-242	Am-241	Cm-244
Cf-252						
Grup 2						
Co-60	Ge-68	Sr-90	Ru-106	Ag-110m	I-124	I-125
I-131	Cs-134	Cs-137	Ce-144	Sm-151	Eu-152	Bi-210
Grup 3						
C-14	Na-22	Na-24	P-32	P-33	S-35	Cl-36
K-43	Ca-45	Sc-46	Mn-54	Fe-52	Fe-55	Fe-59
Co-57	Co-58	Ni-63	Cu-67	Zn-62	Zn-65	Ga-67
Ga-72	As-73	As-76	Se-75	Br-82	Rb-84	Rb-86
Sr-82	Sr-85	Sr-89	Y-88	Y-90	Zr-95	Nb-95
Mo-99	Ru-103	Pd-103	In-111	Sn-113	Sb-124	Sb-125
Te-132	I-123	I-132	Ba-133	Ba-140	La-140	Ce-141
Pm-147	Sm-153	Gd-153	Ho-166	Tm-170	Yb-169	Ta-182
W-185	W-187	W-188	Re-186	Os-191	Ir-192	Au-198
Hg-197	Hg-203	Tl-204	Pu-237			
Grup 4						
H-3	C-11	F-18	Cr-51	Mn-56	Cu-64	Ga-68
Tc-99m	In-113m	Dy-165	Pt-193	Tl-201		

Etkin havalandırması ve çeker ocağı veya uygun çalışma istasyonu bulunan C-Tipi laboratuvarların aktivite sınırları radyotoksositeye göre 10'ar kat değişmektedir (Tablo 1.10 2. sütun). Yetkili otorite radyotoksosite 3 ve 4 üncü sınıflar için lisans kriterlerini daha yüksek değerlere çekebilir.

Tablo 1.10'da verilen aktivite sınırlarına, çalışma koşullarının radyasyonun etkisine bağlı olarak türetilen katsayılar çeşitli işlemler için kullanılacak çeşitli katsayılar ile çarpılır. Gösterilen radyoaktivite sınırları, işle ilgili radyasyon kazalarından çıkartılan katsayıların çarpımından hesaplanmaktadır. Muhtelif çalışmalar için katsayılar Tablo 1.12'de verilmektedir.

**Tablo 1.12. Muhtelif Laboratuvar Çalışmaları için Katsayılar (23, 25).**

İşlem	Katsayı
Radyoaktif Sıvıların Depolanması	100
Karışık Olmayan Sıvı İşlemleri	10
Konvansiyonel Kimyasal İşlemler	1
Saçılma ve Buharlaştırmanın Olabileceği Sıvı İşlemleri ve Toz Madde ile Çalışma ve Hayvan Deneyleri	0.1
Toz Formundaki Tehlikeli Maddeler ile Çalışma	0.01

Örnek olarak C-Tipi laboratuvarda, radyotoksitesisi sınıf 2'ye giren radyoaktif malzemedan 500 MBq depolanabilir ancak bir defa da 0.5 MBq'lık aktivite kullanılmalıdır.

**Tablo 1.13. Muhtelif Klinik Laboratuvar Çalışmaları için Katsayılar (25).**

Laboratuvar Tipi veya Yapılan İşlem	Katsayı
Depolama	100
Radyofarmasi	1-0.1
Dağıtım	1
İdari Bölüm	1-0.1
Bekleme Odası	100
Radyoaktif atık depolama	100-1

#### **1.3.3.2.1. C-Tipi Laboratuvar**

Bir C-tipi laboratuvarda düşük aktivitelerin kullanılması amaçlanmaktadır, Laboratuvarda ekipman ve yapılar modern ve iyi planlanmış kimyasal bir laboratuvara benzerdir. C-tipi bir laboratuvar için radyasyon güvenlik gereksinimleri aşağıda verilmektedir.

---

Çalışma bankolarının yüzeyleri ve döşemeler sulandırılmış asit, alkaliler ve organik çözücüler gibi klasik kimyasal maddelere dayanıklı ve rutubetin nüfuz etmediği malzemelerden yapılmalıdır. Birleşme yerleri ve aralıkların yüzeyi, temizlenmesi kolay ve düzgün olacak şekilde doldurulmalıdır. Duvarlar ve tavan yüzeyi kolay temizlenebilir, düzgün malzemelerden yapılmalıdır. Çalışma alanları tozları biriktirmeyen ve temizlenmesi kolay örtülü minimum düzeyde mobilya gereksinimi duyulacak şekilde donatılmalıdır.

- Gereksinime göre ayrı ayrı bidonları sıvı ve katı radyoaktif atıklar için sağlanan atık bidonları radyasyon etiketi ( Bkz. EK 3) ile işaretlenmelidir.
- Sıvı radyoaktif atıkların kanalizasyon sistemine verilmesi, sadece bu amaç için kullanılan ve radyasyon etiketi bulundurulmuş lavabodan yapılmalıdır.
- El yıkamak için bir yıkama yeri olmalıdır.
- Lavabolardaki musluklar tercihen el, ayak ya da musluklara dokunmayacak şekilde (fotoselli musluk) çalışmalıdır.
- Laboratuvar radyoaktivite tehlikesi gösteren işaretlerle donatılmalıdır.
- Laboratuvarın havalandırması yeterli derecede olmalıdır. İçeri alınan ve dışarı verilen yerde havanın geri gelmesini (tepme olayı) önlemek için havalandırma borusu yeterli derecede uzun olmalıdır.
- İşin mahiyetine göre, radyoaktif maddelerin buharlaşma ihtimali varsa, laboratuvar bir çeker ocakla donatılmalıdır. Bu çeker ocağın çalışma açıklığındaki havanın akış hızı, çalışma ortamı yüksekliği 30 cm olduğu zaman en az  $0.5 \text{ m.s}^{-1}$  olmalıdır. Çeker ocağın bağlandığı musluklar çeker ocağın dışında çalışır şekilde olmalıdır.

#### **1.3.3.2.2. B-Tipi Laboratuvar**

B-Tipi Laboratuvar, özellikle radyoaktif maddelerin kullanılması için tasarlanmıştır. C-Tipi'nde belirtilenlere ilave olarak B-Tipi Laboratuvar'da aşağıdaki ek gereksinimler yerine getirilmelidir:

- Laboratuvarda lavabo ve koruyucu giysilerin tutulduğu yerde bir antre olmalıdır.
- Döşeme kaplaması devamlı olmalı ve duvarların 10 cm yukarısına kadar uzatılmalıdır. Musluklar için tüm borular kurşunla izole edilmelidir.
- Döşeme ve çalışma bankoları, radyasyon kaynakları etrafında kurşun tuğla kullanıldığında, döşeme bankoları ağırlığı taşıyacak derecede kuvvetli olmalıdır.
- El yıkama lavabolarının muslukları fotoselli olmalı ya da el-ayakla açılmalıdır.
- Pencereler açılmaz olmalı veya açılabilirliği kontrollü olmalıdır.

---

- Odaların alanları kontaminasyona açık olan hava akışlarını sağlamak için oda basıncı çevredeki alan basıncından az olacak şekilde (negatif basınç) hava ayarlayan bir sistemle donatılmalıdır.

- Laboratuvar çeker ocak ya da glove- box'la donatılmalıdır.

- Dışarı verilen hava ayrı bir egzoz bacasından dışarı yönlendirilmeli ve filtre edilmelidir.

- Dışarı verilen hava filtresi çeker ocak ya da glove-box'la mümkün olduğu kadar yakın filtrede toplanmayı, birikmeyi önleyecek tarzda olmalı, çevrenin radyasyon tehlikesini göz önüne alarak filtrenin kolayca değiştirilmesini sağlayacak şekilde dışarı verilen hava filtresi yerleştirilmelidir.

- Egzoz sistemi egzoz bacasında negatif basıncı sağlamak için egzoz açıklığına yakın bir yerde olmalıdır. Çeker ocak ve glove-box'lar fanların çalışmasının gösterildiği ışıkla donatılmalıdır (ışıklı sistem).

#### **1.3.3.2.3. A-Tipi Laboratuvar**

Bir A-Tipi laboratuvarında radyoaktif maddenin geniş ölçekli kullanımı amaçlanmaktadır:

- A-Tipi laboratuvarlarda kullanılan maksimum madde miktarı, çevre koşulları, laboratuvar güvenlik sistemleri, kullanılacak radyoizotopların aktivite ve özellikleri, radyasyon kaynağı ile ilgili diğer faktörlerin çevre koşulları hesaba katılarak güvenlik ruhsatında belirtilmelidir.

- Bir A-Tipi laboratuvar için planlar yapmaya başlamadan önce denetim için yetkili otoriteye başvurulmalıdır.

- Planda çevre ile ilgili aşağıdaki hususlar laboratuvar kullanımı ve yapıları ve güvenlik düzenlemeleri, güvenliğin tahmin edilebilmesi için sorulmalıdır.

- Yapının yerini gösteren bölgenin bir haritası bulundurulmalıdır.

- Tesisin yakın çevresinde oturan ve çalışılan yerler belirtilmelidir.

- Tesisin çevresindeki (tarım alanları, su kaynakları, kuyuları birçok) yerin ve suların kullanımı belirtilmelidir.

- Kullanılacak aktiviteler ve radyonüklitler dahil çalışmaların tanımı yapılmalıdır.

- Laboratuvarın plan çizimleri ve odaların taslakları hazırlanmalıdır.

- Isıtma, su borusu ve havalandırma düzenekleri (Egzoz havasına filtre konulması) kontrol edilmelidir.

- Yapısal materyaller (Yapı metodunun özeti) belirtilmelidir.

- Radyoaktif atıkların dışarı salınması ve muamelesiyle ilgili tanımı yapılmalıdır.



---

- İşçilerin ve çevrenin korunmasında kullanılacak radyasyon ölçerlerin ve kalibrasyonlarının tarifi yapılmalıdır.

- En kötü kaza senaryolarıyla ilişkili tesisin çevresinde yaşayan sakinlerin ışınlanma düzeyinin tahmini yapılmalıdır.

A-Tipi laboratuvarlar radyasyon gereksinimlerine ve planda gösterilen bilgilere bağlı olarak, her bir laboratuvar için ayrı şekilde değerlendirilmelidir. Çalışmanın başlaması için son onay güvenlik ruhsatıyla sağlanmaktadır. Ruhsattaki ön koşul, ilk çalışmaya başlamadan önce yetkili otorite tarafından bir denetim yapılmasıdır.

#### **1.3.3.2.4. Radyofarmasi Laboratuvarı**

Çalışmaları düzenleyen ilaç yasası ve radyasyon mevzuatının her ikisi de Radyofarmasi Laboratuvarında dikkate alınmalıdır. Laboratuvarda radyofarmasötiklerin üretimi ve depolanması radyasyon korunması ve steril üretimi temin edecek tarzda GRP'ye uygun olmalıdır. Laboratuvarlar ve hasta odaları aşağıdaki gibi radyasyon güvenlik gereksinimlerini yerine getirmelidir:

Bir Radyofarmasi Laboratuvarı C ya da B-Tipi laboratuvar gerekliliklerine uygun olmalıdır. Her ne kadar radyofarmasötikler kullanıma hazır olsa da ayrıca bazı amaçlar için diğer laboratuvar odalarında enjekte edilebilir ya da depolanabilirler.

Tedavi uygulamaları için ayrı bir oda olmalıdır. Hastanede kalan ve tedavi olan hastalar için ayrı bir hasta odası olmalıdır. Bundan başka, bu gibi hastaların halkın kullandığı yerlere girişi, vücutlarındaki radyoaktif maddelerden dolayı diğer kişilere radyasyon zararı vermemeleri için yeteri kadar sınırlandırılmalıdır.

#### **1.3.3.3. Oda Tipleri**

Oda tasarımı, radyasyondan korunma gerekliliklerinde bir başlangıç noktası oluşturabilir. Radyoaktivite miktarı, 1. ya da 2. tip izotop laboratuvarından hangisine ihtiyaç duyulacağını belirler. Daha sonra, farmasötik gereklilikler buna eklenir. 2. tip izotop laboratuvarı, zaten temiz bir oda ya da aseptik oda için gerek duyulan özelliklerin pek çoğuna sahip olacaktır; bununla birlikte, normalde havalandırma sistemi negatif basınç olacaktır ve bu da aseptik oda için uygun değildir. 2. tip laboratuvarda, sınırlı bir aseptik alan olarak, iyi havalandırma standardına sahip küçük bir bölme kullanılabilir.

##### **1.3.3.3.1. 1. Tip Radyoaktivite Laboratuvarı**

1. tip laboratuvar, yeterli ölçüde aydınlatılmış, mobilyalar en aza indirilmiş, toz toplayan öğeleri mümkün olduğu kadar az olan, çalışma yüzeyleri emici olmayan matzemelerden yapılmış ve gerekli koruyucuların ağırlığını taşıyabilecek durumda olmalıdır. Yerler, PVC ile kaplanmalıdır.

---

Havalandırmaya, hijyen koşullarını ve radyasyondan korunma gerekliliklerini sağlamak üzere ihtiyaç duyulmaktadır. Tercihen el değmeden çalışan, yumuşak yüzeye sahip lavabo ve musluklar olmalıdır.

#### **1.3.3.3.2. 2. Tip Radyoaktif Laboratuvar**

2. tip laboratuvarında, duvarlar ve tavan, yıkanabilir uygun bir boya ile, yerler ise kesintisiz ya da kaynaklı tabaka halinde malzemelerle kaplıdır. Duvarlarla yerin birleşim noktası yuvarlatılmalıdır. İyot gibi uçucu radyonüklitleri işleme tabi tutmak için bir çeker ocağa ya da glove-box'a gereksinim duyulabilir. Yıkama ve dekontaminasyon bölümleri bulunan bir soyunma odasına gerek duyulacaktır. Odalar, binanın geri kalanına göre negatif basınçta tutulur. Egzoz sisteminde hava filtrelerine gereksinim duyulabilir.

#### **1.3.3.3.3. Temiz Oda**

Temiz oda, havalandırma sisteminin gerekli sınıflandırmaya sahip filtrelerden oluştuğu ve tercihen personel ve malzemeler için hava kilidi giriş düzenlemelerinin bulunduğu bir laboratuvar olabilir. Genel uygulamaya göre, farmasötiklerle çalışılan odalarda pozitif basınç istenirken; radyoaktifitenin bulunduğu odalarda negatif basınç kullanmak gereklidir. Hangi ilkenin kullanılacağı, üretilecek ürünlerin tipine dayanır. Tc-99m ve In-113m işaretli radyofarmasötikler, normalde havadan gelen herhangi bir kontaminasyon riski taşımazlar: bununla birlikte, çözeltilerle uğraşırken radyoaktif aerosoller çevreye dağılabilir. Büyük miktarlardaki I-125 ya da I-131 için, personelin ve çevrenin havadan gelen kontaminasyon riskine maruz kalması konusunda kesin olarak önlem almak gerekmektedir. Farmasötik açıdan, negatif basınç yalnızca özel durumlarda kabul edilebilir. İzolatör (Hücre) sistemleri kullanarak, bu iki ilkeyi birleştirmek mümkündür. Bu durumda, operasyonlar odaya göre negatif basınca sahip bir çeker ocağın ya da glove-box'ın içinde gerçekleşirken, odada çevreye göre pozitif basınç olabilir. Bu tip olaylarda birtakım mühendislik sorunları ortaya çıkmaktadır; bu nedenle uzman tavsiyesine başvurulmalı ve ayrıntılı testler yapılmalıdır.

#### **1.3.3.3.4. Aseptik Oda**

Hava filtrasyonu ile ilgili daha yüksek kaliteye sahip özellikleri bulunan, girişi soyunma odasından verilen, malzemelerin taşınması için kapalı gişe pencereleri olan ve tüm yüzeylerin, tesisatın vb. yüksek standartta sahip olduğu bir temiz odadır. Bu tür odalar tercihen başka bir odanın içinde inşa edilir. Bunların pozitif hava basıncına sahip olması gereklidir. Bu tür odaların inşaatı çok pahalı olabilir ve uzman tavsiyesine gereksinim duyulabilir.

Radyofarmasötiklerin üretimi genellikle sınırlı sayıda laboratuvarlarda yapılmaktadır. Bu nedenle, mümkün olduğu kadar sınırlı iş istasyonlarında çalışılması önerilir. Laminar hava akımına sahip bu tür iş istasyonları, hem hijyen hem de radyasyondan korunma sorunlarına çözüm getirebilir. LAF üniteleri, yalnızca havadan gelen kontaminasyon riski bulunmayan yerlerde kulla-

---

nılabilir. Herhangi bir kaza durumunda, zerrelere doğrudan operatörün üzerine savrulmaması için, dikey akıma sahip üniteler tercih edilmelidir. Eldivenlerle açık sistem ya da kapalı sistem şeklinde çalıştırılan ve temiz odaya konumlandırılmış, dengeli, aşağı doğru akıma sahip bir iş istasyonu aseptik 'oda' görevi görebilir. Bu durumda, malzemelerin taşınması için bir kapalı sistem geçiş penceresine gereksinim vardır.

#### **1.3.3.3.5 Çeker Ocaklar**

Çeker ocaklar herhangi bir şekilde türbülans oluşturmadan düzenli hava akımı sağlamalıdır. Kapıların açılması ve diğer çeker ocakların ya da LAF ünitelerinin emmesi de dahil olmak üzere, olağan çalışma koşulları altında; hava akımının hızı, egzoz bacalarından çalışma alanına hava kaçamayacak şekilde olmalıdır. Bu, duman testleriyle ve hava hızı ölçümleriyle kontrol edilebilir. Sistemde herhangi bir filtrenin egzoz kısmına fan yerleştirilmesi önerilir. Birden çok baca ya da LAF ünitesi aynı odada çalıştırılıyorsa; havalandırıcılardan birinde arıza oluşması halinde, sistemlerin birden ters akışı engellemek üzere egzoz sistemleri birbirine bağlanmalıdır. Gaz, su ve elektrikli cihazlar, çeker ocağın dışından çalıştırılmalıdır. Körüğün içi ve egzoz bacaları, mümkün olduğu kadar kolay temizlenebilmelidir. Çeker ocaklar özellikle I-131 gibi uçuşu radyofarmasötikler ve gazlarla çalışırken gereklidir. Laboratuvar havasının temizliğinden emin olmak için çeker ocakların havayı değiştirme hızı dakikada yaklaşık 20 m<sup>3</sup> olmalıdır.

#### **1.3.3.3.6. Glove-Box**

Çevreye göre negatif basınçta tutulan, eldivenler aracılığıyla çalıştırılan ve malzemeler ve ekipman için aktarma kapıları bulunan bir kapalı kutu sistemidir. Filtre edilmiş kesintisiz hava akımı ile temiz çevre sağlayabilir.

#### **1.3.3.3.7. LAF Üniteleri**

Sınırlı çalışma istasyonu olup laminar hava akımı düzeniyle kendi filtre edilmiş hava kaynağı bulunan bir çalışma bankosu ya da küçük çalışma birimidir. Kesintisiz bir şekilde, partikülsüz hava akışı, partikülleri ürüne geri getirecek olan minimum türbülansla 'çalışma alanına' aktarılır. Genellikle, küçük bir hazırlama tesisinin sınırlı sayıda üniteye sahip olması uygun bir çözümdür.

Günümüzde LAF üniteleri için pek çok farklı tasarım bulunmaktadır:

(a) Tüm havanın, ünitenin arkasındaki bir filtre yoluyla girdiği ve operatöre doğru önden boşaltıldığı geleneksel çapraz akıma sahip LAF üniteleri. Bu tip, normalde radyoaktif ya da biyolojik maddelerle yapılan çalışmalar için uygun değildir; çünkü radyoaktif gazlarla ya da aerosollerle veya patojenik mikroorganizmalarla kontaminasyona karşı, operatör için herhangi bir korunma sağlamaz.

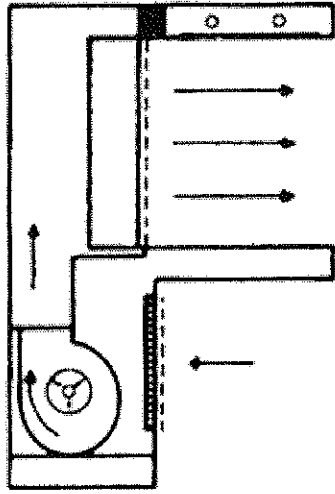
---

(b) Havanın, ünitenin yan kısımlarından yatay olarak savrulduğu ve böylece hava akımının operatöre göre 90°'de sabitlendiği, değiştirilmiş çapraz akıma sahip üniteler. Bu tip ünitelerde, hava oda içinde tümüyle yeniden sirkülasyon yapar; bu durum, genel odada bulunan havayı temiz tutmaya yardımcı olur.

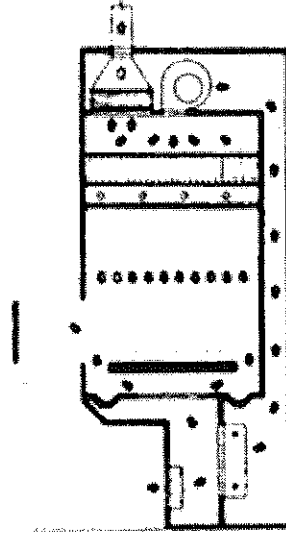
(c) Havanın çalışma yüzeyine doğru savrulduğu, laminar, aşağı doğru akıma sahip üniteler. Dengeli hava akım ünitelerinde, havanın %60-80'i filtreler yoluyla yeniden sirkülasyon yapar. Havanın geri kalanı ise, radyoaktif madde kaçışını azaltmak amacıyla ön açıklıktan değişir.

Tüm tipler, büyük kendiliğinden sınırlı üniteler ve bazıları da odada radyoaktiviteye engel olmak için çeker ocak altında çalıştırılabilen mini üniteler halinde mevcuttur. Yalnızca düz yüzeylerin kullanılması ve filtrenin kabinin bir ucunu tamamen kaplaması şarttır. Tüm duvarlar, filtreye 90° açı yapmalıdır.

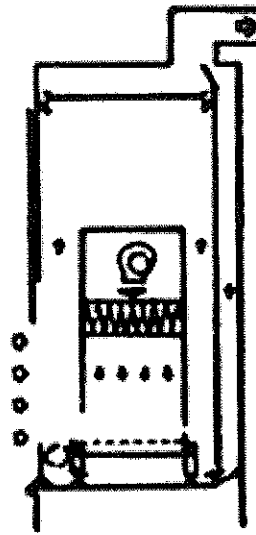
Yalnızca çözellilerle uğraşılacak basit yöntemlerle uçucu olmayan radyoaktivite ile gerçekleştirilen çalışmalarda, çok fazla radyasyona gereklilik olmaz. Bu durumda herhangi bir dengeli aşağı doğru akım ünitesi kullanılabilir. Tc-99m jeneratörlerinin sağım ve kit hazırlıkları gibi işler için, değiştirilmiş çapraz akıma sahip ünite kullanılabilir. Herhangi bir şekilde radyoaktivite salıverilmesi riski bulunuyorsa, kapalı tip bir LAF ünitesinin kullanılması gerekir. Kontaminasyon düzeylerindeki çok büyük farklılıklara engel olmak için, genellikle bir LAF ünitesi temiz odaya yerleştirilir. Glove-box gibi eldivenlerle çalıştırılan tamamen kapalı bir sistem, daha büyük risklere dayanabilir. Şekil 1.3'te farklı tipte LAF'lar gösterilmiştir.



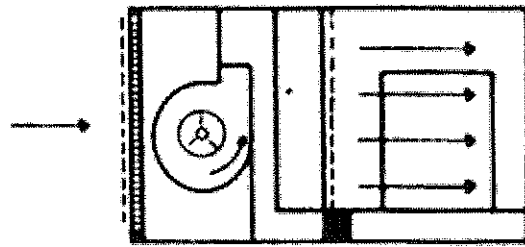
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 1.3. Farklı Tipteki LAF'lar a) Konvansiyonel Akış Tipi b) Dengeli Yukarıdan Aşağıya Akış Tipi c) Bacalı Mini Yukarıdan Aşağı Akış tipi d) Modifiye Edilmiş Mini Yatay Akış Tipi. eskime belirtileri göstererek parçacıkların yayılmasına neden olmamalıdır. Bunlar, başka herhangi bir şekilde parçalanmadan ya da parçacık oluşturmadan da eskimeye ve mekanik zarar görmeye karşı dirençli olmalıdırlar (1).

---

#### **1.3.3.4. Yüzeyler**

Üretim odasındaki yüzey kaplama malzemeleri, parçacıkları ve mikroorganizmaları yaymayacak ya da radyoaktiviteyi emmeyecek şekilde olmalıdır. Gözeneklilik, yoğunluk, doku ve elektrostatik özellikler yüzey kaplama açısından güçlük oluşturur. Bu açılardan yetersizlikler, tozun, kirin ve nemin tutulmasına yol açar; bu da, mikroorganizmaların hızla çoğalması ve kontaminasyon için uygun bir ortam oluşturabilir. Ayrıca yüzey kaplama malzemeleri, su, dezenfektan ve bazı durumlarda da U.V ışını ile tekrarlanan şekilde işleme tabi tutulmaktan dolayı zarar görmüş olmamalıdır. Bu malzemeler, kabarma, çatlama, ezilme ya da aşınma gibi eskime belirtileri göstererek parçacıkların yayılmasına neden olmalıdırlar. Bunlar, başka herhangi bir şekilde parçalanmadan yada parçacık oluşturmadan da çıkmaya ve mekanik zarar sürmeye karşı dirençli olmalıdırlar.

Tüm yüzeyler aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdırlar:

- Kolaylıkla temizlenebilmelidirler,
- Minimum miktarda birleşim noktasına ve ek yerine sahip olmalıdırlar; üzerlerinde kuytular ve keskin köşeler bulunmamalıdır,
- Yüzeyler ve farklı malzemeler arasında sıkı, düz ve yuvarlatılmış geçişler olması hedeflenmelidir,
- Kolaylıkla dekontamine edilebilir olmalıdırlar.

#### **1.3.3.5. Lavabolar**

Hızlı dekontaminasyon yöntemleri için izotop laboratuvarlarında lavabo bulunması, güvenlik yöntemlerinin bir parçası olarak kabul edilir. Bu lavaboların pürüzsüz bir cilaya sahip olması istenir. Lavaboların doğrudan ana çıkış borusuna bağlı olması tercih edilir. Elle dokunmadan muslukları çalıştırmak ve havlu almak mümkün olmalıdır; tercihen steril üretim tesislerinde, bir sıcak hava kurutucusu bulunmalıdır.

Aseptik alanlarda, normalde lavabo bulunmasına izin verilmez. Aseptik oda kapısının hemen dışında gidere U boru ile bağlı ve fazla basınçlı olmayan bir lavabo bulunmasıyla, bu konuda makul bir uzlaşma sağlanabilir. Lavabolarla bağlantılı olarak, yangın ya da radyoaktif serpinti gibi bir acil durumda kullanılmak üzere, bir duş bataryası bulunmalıdır.

#### **1.3.3.6. Mobilyalar**

Minimuma indirilmelidir. Çekmeceler, raflar ve sarkıt lambalar gibi toz toplayan öğeler, mümkün olduğu kadar az sayıda olmalı ve aseptik odaların dışında tutulmalıdır. Masalar, duvarlara değmemelidir. Güvenlik nedenlerinden dolayı, bazen masaların arkasında, masanın bir parçası şeklinde yükseltilmiş bir çıkıntı olur; ancak radyoaktivite işlemlerinin tepsiler üzerinde yapılması gerektiği için, buna normalde gerek duyulmaz. Daha büyük miktarlarda radyoaktivite ile temiz ve aseptik odalarda çalışabilmek için, odalara tercihen herhangi bir düğmeye dokunmaksızın yanıt verebilen bir iletişim sistemi kurulmalıdır. Bu sistem kolay temizlenebilir olmalıdır.

---

### 1.3.3.7. Havalandırma

Değiştirilen havanın giriş ve çıkış yolları, kapıların açık ve kapalı konumları ile çeker ocakların çeşitli çalıştırma düzenlemeleri de dahil olmak üzere, tüm kullanım koşulları net bir biçimde tanımlanmalıdır. Pencerele açılmamalıdır. Küçük ve genel kullanıma yönelik laboratuvarlar-da, gerekli hava akımını sağlamak, basit bir biçimde çeker ocakların egzoz sistemi ile mümkün olabilir.

Sıcaklık ya da nem nedeniyle, içeri giren havayı işlemden geçirmek konusuna gereken önem gösterilmelidir. Temiz odalarda hava kontrol edilmelidir. Soğuk iklimlerde, büyük çeker ocaklardan içeri giren havayı ısıtma sorunu görmezden gelinmemelidir; çünkü bu büyük bir sorun oluşturabilir. Her zaman hava kaynağının genel olarak filtreden geçirilmesi gerekir. Giriş ve egzoz menfezlerinin yerleşimi, boşaltılan havanın yeniden sirkülasyon yapmasını önleyecek şekilde olmalıdır. Çalışma yerlerinden ve çeker ocaklardan boşaltılan havayı filtreden geçirme ihtiyacı, işin doğasına bağlıdır. Egzoz menfezinin niteliği, ortama göre ele alınmalıdır.

Havalandırma, radyonüklitlerin kullanıldığı odalardan havanın yeniden sirkülasyon yapmayacağı ya da hareketsiz alanlara girmeyeceği şekilde tasarlanmalıdır. Farklı etkinlik düzeylerinde çalışma için kullanılan odalardan oluşan bir katta; havalandırma, hava akımının düşük etkinlik alanlarından yüksek etkinlik alanlarına doğru olması sağlanmalıdır. Aseptik odalar, daha önce de belirtildiği gibi, normalde çevreye göre pozitif basınç değerine sahip olmalıdır; bu da genellikle minimum 15 Pa'dır. Laboratuvar çalışması için, bu tür bir odanın, geri kalan odalara göre negatif basınç değerine sahip başka bir odaya bağlantısı bulunmalıdır. Bu tür sistemlerde, her seferinde yalnızca bir tanesinin açıldığı kapılarla hava kilitleri gerekebilir.

İçeri giren havanın filtre edilmesi, radyofarmasötiklerle çalışılan odalar için her zaman gereklidir. Aseptik çalışma alanları ve sınırlı iş istasyonları için, filtre verimi %99,995 olmalıdır. Temiz oda ve genel laboratuvar için, filtrasyon gereklilikleri elde edilmesi gereken temizlik sınıfına bağlı olacaktır. Hava değişim oranı, saatte 10 ile 20 kez olmalıdır. Filtrasyonun, nemlendiriciden sonra devreye girmesi gereklidir. Nemlendiricide oluşabilecek bakteri gelişimine dikkat edilmelidir.

### 1.3.3.8. Kontrol Yöntemleri

Tesislerin inşa edilmiş olması, kesintisiz işlevi garantilemez. Havalandırma sistemleri, LAF üniteleri vb., zarar görmemiş olmasını garantilemek için alarm sistemi göstergesi de kullanılabilir. Havalandırma sistemlerine düzenli olarak bakım yapılmalı ve filtreler değiştirilmelidir. Genel olarak bakım aynı zamanda sabit bir düzene göre de gerçekleştirilmelidir. Sistemin işlemesiyle ilgili düzenli bir kalite kontrol programı oluşturulmalıdır.

Havanın mikrobiyal ve partiküler kontaminasyonu, hava hızı ve akım yönleri, düzenli olarak kontrol edilmesi gereken önemli parametrelerdir. Sedimantasyon plakaları, air sampler / slit sampler ile hava örneklenmesi yöntemlerinden biriyle bakteriyel sayımlar yapılabilir. Bununla birlikte, pek çok alan ve LAF ünitelerinin düzenli kontrolü için, partikül sayımına güvenmek yeterlidir. Membran filtresi yoluyla örnekler alınabilir. Hava hızı ölçümleri için, bir anemometre kullanılırken; akım yönünü kontrol etmek için basit bir duman tüpü kullanılır.

---

### **1.3.3.9. Temizlik**

Aseptik laboratuvarların temizliği, özel olarak eğitilmiş personelin sorumluluğunda olmalıdır. Yalnızca izotop laboratuvarlarında yerlerin temizlenmesi ve daha genel temizlik işleri, laboratuvarlar kullanılmadığı sırada ve yalnızca doğrudan gözetim altında, hizmetliler tarafından gerçekleştirilebilir.

Çalışma sona erdikten sonra, temiz ve aseptik odaların temizlik işlemleri yerine getirilmelidir; böylece, bir sonraki operasyon öncesinde parçacıkların çökmesi için süre kalacaktır. Vakumlu ya da ıslak temizlik yöntemleri tercih edilmelidir. Günlük, haftalık ve daha uzun aralıklarla gerçekleştirilmesi gereken işlemler için talimatlar veren bir yazılı program oluşturulmalıdır.

### **1.3.3.10. Aletler**

Tüm ekipman, kullanım amacına uygun ve kolay temizlenebilir olmalıdır. Gerektiğinde kolayca sterilize ya da dezenfekte edilebilmelidir. Ürünle temas eden ekipman parçaları, ürünle mümkün olan en az ölçüde etkileşen ve emiciliği olmayan maddelerden yapılmış olmalıdır.

Ekipmanın kullanımı ve bakımı ile temizliği için yazılı talimatlar sağlanmalıdır.

Radyoaktif ekipmana hizmet personelinin dokunmasını ya da hizmet personelinin steril alanlara girişini önleyecek olan uygun bir yapı sayesinde, bakım minimumda tutulmalıdır.

#### **1.3.3.10.1 Temizlik**

Ekipman, normalde kullanımdan hemen sonra temizlenmelidir. Bununla birlikte, personelin radyasyona maruz kalmaması için yüksek radyoaktivite ölçümleri olduğu zamanlarda, bozunma için beklenilmelidir. Tam temizlik sağlanana dek, bakteriyostatik uygulama ya da bakterisit püskürtme yöntemleri kullanılabilir. Protein çözeltilerinde olduğu gibi, özel bir bakteriyel gelişim ve pirojen oluşum riski bulunan durumlarda; özel önlemler alınması gereklidir.

#### **1.3.3.10.2. Kontrol**

Yazılı bir bakım programına göre, tartım ve ölçüm ekipmanı kontrol edilmelidir. Doz kalibratörleri ve diğer gereçlerin günlük kontrolleri için kapalı kaynaklar bulunmalıdır. Her cihaz için, kontrol ölçümlerinin limitlerini veren kontrol kartları sağlanmalıdır.

Doz kalibratörlerinin ve radyonüklitlerin kesin ölçümleri için kullanılan diğer enstrümanların kalibrasyonları, gereç kullanıldığı sırada radyonüklitlerin referans çözeltileriyle gerçekleştirilmeli ve günlük enstrüman kontrollerinde kullanılacak olan uzun ömürlü kontrol kaynağı ile karşılaştırılmalıdır. Bu tür kalibrasyonlar, onarımlarla ve gerecin türüne bağlı olarak düzenli aralıklarla gerçekleştirilmelidir. Farklı küçük şişe türleri kullanırken ya da farklı hacimler ölçerken, geometrik düzeltmelerin kontrol edilmesi gerekebilir.

Otoklavlar ve sterilizatörler, spor örnekleriyle veri açısından test edilebilirler. Bu türde testlerin kayıtları saklanmalıdır.



---

Radyasyondan korunma amacıyla, otoklavların kurşundan bir zırh arkasına konması gereklidir. Eğer otoklavlama bir kurşun kaptaki gerçekleşecekse, küçük şişe içinde istenilen sıcaklığı elde etmek için gereken süre artışına izin vermek çok önemlidir.

Glove-box ve diğer sistemler, küçük şişelerin vb. kontaminasyonuna engel olabilmek amacıyla sık sık temizlenmelidirler. Eldivenler sık sık temizlenmelidir.

Maşalar ve pensler, küçük şişeleri operatörün ellerinden ve bedeninden uzakta tutmaya yarayan önemli aletlerdir. Bunlar aynı zamanda kontaminasyon kaynaklarıdır ve sık sık temizlenmeli ve kontrol edilmelidirler.

Havalandırma sistemlerinde bulunan alarm sistemleri, LAF üniteleri, alan radyasyon monitörleri, kontaminasyon monitörleri vb. gibi güvenlik gereçleri sık sık kontrol edilmelidir.

LAF filtreleri ve diğer filtre üniteleri, uygun bir partikül sayacıyla test edilmelidir. Bu testlerin sıklık derecesi, kullanıma ve filtrelerin yaşına bağlıdır. Pek çok yerdeki uygulama sıklığı, yılda bir kezdir. Ayrıca, LAF ünitelerindeki hava hızı (genelde 0,2-0,5 m.s<sup>-1</sup>) da kontrol edilmelidir.

Hava kilitlerinin (air lock) ve hava basınç koşullarının hâlâ şartnameye uygun olup olmadığını test etmek üzere, sık sık duman tabancaları kullanılmalıdır. Ayrıca bunlar, dengeli LAF ünitelerindeki çalışma koşullarını test etmeye de yararlar.

#### **1.3.4. Dokümantasyon**

Dokümantasyon, bir kalite güvence sisteminin vazgeçilmez unsurlarından biridir. Belgelemenin ana amaçları, hata riskini azaltan kontrol sistemini tanımlamak, açıklamak ve başlangıç malzemelerinin, paketleme malzemelerinin ve bitmiş ürünün kullanımı ve imhası da dahil olmak üzere, her bir ürünün geriye doğru izlenebilmesine olanak sağlanmalıdır. Parti numaralarının kullanılması, mantıklı bir dosyalama sistemi yapılmasını kolaylaştırarak, dosyaların hızlı bir şekilde bulunmasını sağlamalıdır.

Bir başka deyişle dokümantasyon radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan yöntem, materyal ve aşamaların yazılı olarak kaydedilmesidir. Bu işlem iki amaca hizmet eder:

- a) Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında kullanılan yöntemleri gösterir.
- b) Her yöntemin yazılan şekilde kullanılıp kullanılmadığını ortaya koyarak kullanılan materyallerin detayını verir.

Radyofarmasötiklerle ilgili tüm işlemlerin kayıtlandırılması çok önemlidir:

**Radyofarmasötiklerin Hazırlanması Esnasında Tutulan Kayıtlar** şöyledir: Hazırlamada kullanılan formülün ve yöntemin izlenmesi ve kontrolü, kullanılan malzemelerin ve maddelerin kontrolü, hazırlama esnasında oluşan atıkların izlenmesi, hazırlanması istenilen hastaya verilecek preparatın izlenmesinin kontrolü, hazırlanan preparatın bölümler arasında taşınmasının izlenmesi ve kontrolü, bitmiş üründe yapılan kalite kontrollerin kaydedilmesi, radyofarmasötiklerle ilgili her türlü makbuzlar, radyofarmasi elemanlarının dozimetrelerinin takibi ile ilgili evraklar gibi birçok doküman kayıt altına alınmalıdır.

---

**Ana Formül,** Her bir ürün ve her bir parti boyutu için, bileşenleri, üretim ve kalite kontrol, paketleme işlemlerini ve depolama koşullarını içeren ana formül ile yöntem hazırlanmalıdır. Aynı ana formülde değişen miktarlarda radyoaktivite kabul edilebilir. Ancak, el ile yapılmış herhangi bir değişiklik veya açıklama içermemelidir. Gerekli hallerde ana formül yeniden yazılmalı ve tarihi geçmiş ana formüllerin tümü, yeniden kullanılma olasılığının önüne geçmek için çıkarılmalıdır. Ana formüle hazırlama sırasında tarih atılarak formül iki kişi tarafından imzalanmalıdır.

**Dağılım Kaydı,** Daha sonra belirlenebilmesine olanak tanımak ve radyoaktivite hesabının yapılmasını mümkün kılmak için hangi partinin kime dağıtıldığını gösteren bir liste tutulmalıdır. Bu liste atık olarak imha edilen ürünleri içerebilir veya ayrıca tutulan bir atık imha kaydı gereklidir.

**Hammadde Kaydı,** Alınan paketleme malzemeleri de dahil olmak üzere radyoaktif olsun olmasın tüm başlangıç malzemeleri için bir kayıt tutulmalıdır. Bu kayıt, alınan malzemelerin üzerindeki verileri, o partinin numarasını, yapılan örnekleme ve testlerle kalite kontrol tarafından malzemenin imzalanmış serbest bırakılma veya reddedilme durumunu içermelidir. Radyoaktif maddeler için ayrı bir stok kaydı gerekebilir.

**Diğer belgeler arasında, aşağıdaki belgeler sayılabilir:**

- Personelin sorumluluklarının dağıtımı, gerektiğinde yapılan değişiklikleri de içerecek şekilde yazılı olarak belirlenmelidir,
- Malzemelerin serbest bırakılana kadar karantinaya alınması işlemleri de dahil olmak üzere hammaddelerin ve tamamlanmış ürünlerin serbest bırakılma yöntemleri,
- Şikayetlerin, ilaç kusur raporlarının ve advers etkilerin kayıtları işlemin ölçeğine ve niteliğine bağlı olarak, aşağıdakiler gibi ürünün kalitesini etkileyen diğer konulara ilişkin yazılı metodlar ve/veya kayıtlar gerekebilir:
- Tesisler ve donanım için temizleme ve bakım talimatları,
- İmalat ortamının radyoaktivite, mikrobiyal veya parçacık kontaminasyonu açısından kontrol edilmesi ve izlenmesi,
- Personel eğitimi ve hijyen talimatları,
- Atıkların imhası: Radyoaktif atıklar ve radyoaktif olmayan atıklar,
- LAF iş istasyonları gibi tesislerin ve donanımın kullanım talimatları,
- Araçların kalibrasyon ve performans kayıtları,
- İçeriden kontaminasyon ölçümleri de dahil olmak üzere, radyasyon doz kayıtları,
- Personel, tesis veya donanımın dekontaminasyon yöntemlerinin talimatları,
- Otoklav ve sterilize edici otoklav işlemlerinin kayıtları; rutin kontroller ve servis kayıtları,

Belgeler, ilgili bitmiş ürünün son kullanma tarihinden itibaren en az bir yıl süresince veya ulusal mevzuatta öngörülen süre boyunca saklanmalıdır.

---

#### **1.3.4.1. Üretim**

Üretim, kalite kontrol ve diğer gerekli personel talimatlarının ilgili işlemlerin ayrıntılarında verilmesi yoluyla tamamlanmış ürünün kalitesinin güvenceye alınması için üretim işleminin iyi tanımlanmış olması gerekmektedir. İster tamamen yeni bir ürün olsun, ister halihazırda kullanılan bir yöntemde yapılan bir değişiklik olsun, her yeni işlemin değerlendirilmesi, yöntem rutin uygulamaya alınmadan önce gerçekleştirilmelidir. Üretim işleminde son ürünün stabilite-sinin etkilene olasılığı olan bir değişiklik yapıldığında yeni stabilite verileri toplanmalıdır. Radyoaktivite içeren tüm işlemler, radyoaktif olmayan çözümler kullanılarak denenmelidir.

#### **1.3.4.2. Ana Formül**

Tampon çözümlerin hazırlanması da dahil olmak üzere her üretim işlemi, ana formüle göre gerçekleştirilmelidir. Kullanılan ve parti üretim kaydıyla belgelenen tüm kaplar vb. için tüm işlem boyunca belirsiz etiketler kullanılmamalıdır.

İşlemlerin tüm önemli verileri iki kez kontrol edilmeli ve kontrolü yapan kişilerin her ikisi de parti üretim kaydını imzalamalıdır. Daha sonra bir analitik yöntemle kontrol edilmeyecek veya edilemeyecek olan tartma ve ölçme işlemleri, çifte kontrolün zorunlu olduğu yerlerdir.

Hem radyoaktiviteye, hem de kimyasal maddelere bağlı çapraz kontaminasyon, üretim işlemleri birbirinden ayrılması ve donanımla tesisin temizlenip incelenmesiyle olabildiğince engellenmelidir.

#### **1.3.4.3. Hammaddeler**

Yalnızca kalite kontrol departmanı tarafından serbest bırakılmış, gereğince saklanan ve etiketlenen hammaddeler kullanılmalıdır. Bu aynı zamanda, ambalaj malzemeleri için de geçerlidir. Hammaddeler diğer kimyasallardan ayrı tutulmalı ve yalnızca üretim amacıyla kullanılmalıdır. Hammaddeler için gereken hijyenik standartlar, hammaddelerin teknik özelliklerinde belirtilmeli ve depolama ile analitik test için veya üretimde kullanılmak amacıyla örneklerin alınması sırasında bu standartlara uyulmalıdır.

Radyofarmasötik preparatların hammaddelerinin genellikle çok yüksek bir saflığa sahip olması gerekir çünkü taşıyıcı bulunmayan radyonüklitlerde mevcut olan kimyasal miktarlarla karşılaştırıldığında, çok düşük düzeylerdeki yabancı madde oranları dahi büyük olabilir. Bu nedenle taşıma donanımı çok dikkatli bir şekilde temizlenmeli ve taşınan malzemeye yönelik olarak inert olmalıdır. Bu aynı zamanda reaktörler ve siklotronlardaki ışımaya maruz kalan hedef malzemeler için de geçerlidir. Buradaki yabancı madde oranları, tamamlanmış üründe radyonüklidlik yabancı maddelere neden olabilir.

İşlem ve ürün değerlendirilirken, istenilen kalite, temizlik işlemleri gibi gerekli uygulamalar yapılırken küçük şişeler ve kauçuk kapaklar gibi ambalaj malzemeleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Küçük şişeler radyasyondan etkilendiği için normal olarak yeniden kullanılmazlar. Partikül içermeyen şişelerin hazırlanması için gereken temizlik işlemleri çok uzun ve zahmetli olabilir, işlemleri ancak bitmiş üründe çok sayıda reddedilmenin ortaya çıkmasından kaçınmak için bu işlem dikkatle gerçekleştirilmelidir.

---

#### **1.3.4.4. Etiketler**

Kazara yanlış etiketleme yapılmasına karşı mümkün olan her türlü önlem alınmalıdır. Etiketler ayrı bir yerde saklanmalı ve yalnızca gereken sayıda etiket paketleme alanına çıkarılmalıdır. Fazla etiketlerin tümü paketleme işlemi tamamlandıktan sonra derhal üretim alanından çıkarılmalıdır. Her seferinde yalnızca bir parti etiketlenmek için hazır olmalıdır.

#### **1.3.4.5. Ürünün Serbest Bırakılması**

Radyofarmasötiklerin hazırlanması ve ambalajlanması genellikle üretimin bir parçasını oluşturur ve kalite kontrol analizlerine göre herhangi bir serbest bırakma izni verilmeden önce yapılması gerekebilir.

Bitmiş ürün, kalite güvence departmanı tarafından serbest bırakılıncaya kadar karantinede tutulmalıdır. Dolu kapları etiketlemesi personelin fazladan radyasyon dozlarına maruz kalması demektir. Bu durumu engellemek için gerekli bilgilere sahip olunması yeterli olabilir. Radyoaktivite miktarı hakkındaki verilerin dış etiket üzerinde verilmesi iyi bir uygulamadır ancak doğrudan işçinin üzerinde bulunan etiket radyasyona karşı korunma amaçları açısından yalnızca yaklaşık değerleri gösterir. Tüm etiketler ürünü tanımlayan ve kesin bilgiler (isim, parti numarası vb.) içermelidir.

#### **1.3.4.6. Steril Olmayan Ürünler**

Steril olmayan ürünler, radyoaktif bileşiğin metabolizması tarafından büyük oranda mikrobiyal kontaminasyona maruz kalabileceği için bu ürünler çok yüksek bir temizlik standardına uygun koşullar altında üretilmelidir. Radyasyona karşı korunma için gereken standart bunu sağlayacaktır.

#### **1.3.4.7. Steril Ürünler**

Steril ürünler, mikrobiyal ve partikül kontaminasyonunu ortadan kaldıran sistemin ayrıntılarına özel dikkat ve ilgi gösterilerek üretilmelidir. Özellikle bu tür ürünler bu işi üstlenen personelin becerilerine, eğitimine ve tutumuna çok fazla bağlıdır. Ürünün son bir sterilizasyon testinden geçirilmesi yeterli değildir ve bu nedenle işlem sırasındaki kalitenin güvencesi çok büyük önem taşır.

Enjeksiyon için kullanılacak radyofarmasötiklerin hazırlanmasında, steril ve pirojen içermeyen ürünün üretimini hedefleyen temel malzemeler ve çalışma yöntemleri kullanılmalıdır. Steril ilaçların üretiminde hedef, bir milyon birimde en çok bir canlı organizma bulunmasıdır. Bunun hesaplanabilmesi için üretim işleminin düzenli olarak kontrol edilerek sterilizasyon yönteminden önce mikroorganizma sayısının düşük olması sağlanmalı ve sterilizasyon işleminin etkisi mikrobiyolojik açıdan düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Ürünlerin çevre kaynaklı kontaminasyondan korunması normal olarak her birinde bulunan bir dizi kapalı sistemle sağlanır. Farklı kapalı sistemlerdeki kontaminasyon seviyeleri arasında önemli bir farklılık olmamasının önemli bir konu olduğu düşünülür. Sisteme eklemenin lastik membranlardan enjektörlerle yapıldığı kapalı bir sistemde çalışma, glove-box veya LAF ünite-

---

sinde gerçekleştirildiğinde çifte koruma sağlanır. Pek çok radyofarmasötik işlem kapalı bir sistemde veya LAF Ünite sisteminde yapılacak şekilde değiştirilebilir.

Glove-box sistemi kullanılmadan önce, bir dezenfektanla silinerek veya formaldehit gazıyla dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon için U.V. radyasyonu güvenilir değildir.

Pirojenler ürüne hammaddelerden, personelden veya donanımdan girebilir. Sterilizasyondan önceki işlem süresi uzunsa, pirojenler bakteriyel çoğalmayla sulu ürünlerde de gelişebilirler. İster soğutma suyundaki kontaminasyon yoluyla olsun, ister sterilizasyondan önce yetersiz saklama koşullarından kaynaklansın, önemli pirojen kaynaklarından biri de sudur. Distile suyun, toplanması ile sterilizasyonu arasında dört saatten fazla fark olmamalıdır. Pirojenler ürünlerden, membrandan süzme veya otoklav yöntemiyle yok edilemezler ve dolayısıyla pirojen içermeyen hammaddelerle aletlerin kullanılması yoluyla ve üretim sırasında bakteriyel çoğalmanın önlenmesiyle pirojenlerin ürüne girmesi engellenmelidir.

#### **1.3.4.8. Saklama**

Kullanım için serbest bırakılan ürünlerle karantinadaki ürünler ayrı ayrı saklanmalıdır. Süresi dolmuş ürünler saklama alanından çıkarılmalıdır. Saklama işleminde hem sıcaklık, hem de radyasyona karşı korunma gereklilikleri göz önünde bulundurulmalıdır. En uygun sıcaklık, her zaman en düşük sıcaklık değildir; örneğin H-3 işaretli bileşikler genellikle 2°C sıcaklıkta, -20°C sıcaklıkta olduklarından daha kararlıdır.

#### **1.3.4.9. Kalite Kontrol**

Her bir radyofarmasötik, insan kullanımına sunulmadan önce çeşitli kalite kontrol testlerinden geçmelidir. Bütün işaretli ürünlerin sterilite, apirojenitesi ve radyokimyasal saflığı için düzenli kontroller yapılmalıdır. Ticari satıcılar genellikle işaretlenmiş bileşiklerin kalitesini ve etkisini garanti ederler ve bu durumda bütün kalite kontrol testlerinin yapılmasına gerek kalmaz. Ancak Tc-99m işaretli radyofarmasötikler günlük olarak hazırlanır ve aktivitesi ince tabaka kromatografisi ile tanımlanmalıdır. İyi işaretlenemeyen preparatlar uygulamadan çıkarılır. Kolloid ve makroagregat preparatlar parçacık boyutu için kontrol edilmeli ve uygun parçacık boyutuna sahip olmayan preparatlar atılmalıdır. Yeni radyofarmasötikler ve araştırma ilaçları, radyokimyasal saflık yanında sterilite ve pirojenite testi gerektirir. Kısa ömürlü radyonüklitler için sterilite ve pirojenite testi, "işlem sonrası" temelinde yapılabilir. Bu tür radyofarmasötikler, biyolojik testlerin sonuçları alınıncaya kadar devam ederken insanlara uygulanabilirler. Eğer sonuçlar pozitif olursa, hastalardaki semptomlar takip edilmelidir.

Kalite kontrol analizleri; hammaddeler, ambalaj malzemeleri ve bitmiş ürünler açısından eşit öneme sahiptir. Uygun tesislere, iyi ekipmana ve eğitilmiş personele gereksinim gösterirler. Özellikle mikrobiyal kontaminasyon testleri ile hayvanların kullandığı testlerin, üretim tesislerinden iyi bir biçimde ayrılmış ayrı laboratuvarlarda gerçekleştirilmeleri gereklidir; fakat aynı zamanda, diğer laboratuvarlar için de, laboratuvarlarla üretim alanları arasında çapraz kontaminasyona engel olunmalıdır.

---

Kalite, bir müstahzarın formülü, üretimi, spesifikasyonu ve kontrolüyle GMP standartlarına uygunluğudur. Kalite kontrolü ise ilaç serilerinin tek tür halde üretimini sağlamak için alınan önlemlerle tanıma, etkinlik, sağlık, güvenilirlik ve diğer gerekli özelliklere uygunluklarını saptayan işlemlerin tümünü kapsayan işlemlerin kalite kontrolü, kalite güvenliği sisteminin bir parçasıdır. Radyofarmasötikler de radyoaktif özelliği olan farmasötik müstahzarlar olduğundan kalite kontrolü ile ilgili gerekleri yerine getirmek ve iyi radyofarmasi kurallarına uymak zorundadır. Kullanıma hazır ticari radyofarmasötik kitler hastaya uygulamada son ürün değillerdir. Hastaya vermeden önceki ara ürünlerdir. Bu nedenle kalite kontrol çok daha önemlidir.

Tüm radyofarmasötikler aynen konvansiyonel farmasötik preparatlar gibi kalite kontrol testlerine tabi tutulmalıdır. Çünkü radyofarmasötikler hem farmasötik hem de radyoaktif özellik taşırlar ve insanlara uygulanırlar. Bu preparatlar üretimin başlangıcından itibaren bitmiş ürüne kadar kalite kontrol testlerine tabi tutulmak zorundadır.

Kalite kontrol testleri yapılmadan önce, çalışılan aletlerin kalibrasyonlarının yapılması gerekir.

Radyofarmasötiklerin kalite kontrollerinde uygulanan testler iki grupta toplanır.

**a) Fizikokimyasal Testler**

**b) Biyolojik Testler**

**a) Fizikokimyasal Testler:**

- **Fiziksel Özellikler:** Renk, berraklık ve partikül boyutu gibi parametrelere bakılır.
- **pH**
- **Radyonüklidlik Safılık:** Verilen bir radyofarmasötiğin içinde mevcut olan radyonüklit aktivitesinin total aktiviteye oranıdır. Siklotron veya reaktör ürünü radyonüklitler hedef materyalden gelen safsızlık içerir. Örnek olarak Tc-99m Jeneratöründen gelen Mo-99 safsızlığı verilebilir.
- **Radyokimyasal Safılık:** Radyofarmasötiğin radyokimyasal saflığı bileşikte belirtilen kimyasal yapıdaki radyoizotopun radyoaktivitesinin toplam radyoaktiviteye oranıdır. Bağlanma miktarı anlaşılır. Tc-99m preparatlarındaki bağlanmamış serbest perteknetat gibi.
- **Kimyasal Safılık:** İstenilen kimyasal radyofarmasötik içinde bulunan toplam kimyasal türlere oranıdır. Tc-99m sağıım içindeki alüminyum bu safsızlığa örnektir.
- **Ortalama Partikül Büyüklüğü ve Dağılımı:** Kolloidal ve agregat ürünler amaca uygun partikül boyutuna sahip olmalı ve bu büyüklük dağılımı homojen olmalıdır.
- **Elektroforetik Özellik:** Radyokimyasal saflığın belirlenmesinin bir yöntemi de radyofarmasötiklerin elektroforetik davranışlarının incelenmesidir. Her radyofarmasötik iyonik, katyonik veya nötr oluşuna göre kendine özgü bir elektroforetik özellik gösterir.

---

## b) Biyolojik Testler:

- **Sterilite Testi:** Sterilizasyon işlemi mikroorganizmaların imha işlemidir. Standart kültür ortamında saptanabilir mikroorganizmaların ( bakterî, maya, mantar vb.) belli sınırlar dışında olmaması istenmektedir. Sterilizasyon işlemi, mikroorganizmaların durumuna göre otoklav veya aseptik teknikle membran filtrasyonu yoluyla yapılır.
- **Pirojenite Testi:** Pirojen bakteriler, mayalar, mantarlar ve bunların metabolizma ürünleri olup mukopolisakkarit yapısındadır. Oluşturdukları endotoksin nedeniyle ateş meydana gelir. Pirojen testi; Tavşan testi ve LAL testi olmak üzere iki yolla yapılır. Bunlardan tavşan testi in-vivo, LAL testi in-vitro yapılır.
- **Toksinite Testi:** Herhangi bir radyofarmasötik kullanıma sunulmadan önce diğer ilaçlarda olduğu gibi toksik etkileri ve güvenli dozu belirlenmelidir. Bir radyofarmasötüğün verilmesinden doğan toksik etkiler histolojik ve fizyolojik işlevler açısından incelenir. Bu test ile farklı organlardaki etkiler ve öldürücü dozlar belirlenir. Testler akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır.
- **Biyodağılım Testleri:** Fare ve sıçan gibi deney hayvanlarında in-vivo olarak verilen radyofarmasötüğün zamana bağlı olarak organ dağılımlarının belirlenmesi önemlidir ve ürünün biyolojik etkinliğinin ve insanlarda beklenen in-vivo davranışların bir indeksidir, doğrudan ölçüsüdür.

Fizikokimyasal ve biyolojik testlerin dışında radyofarmasötiklerin stabilitesi, konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi çok önemlidir:

- **Stabilite:** Üretici, geçerlilik süresince ürünlerinin belirli spesifikasyonları karşıladığını gösteren kanıt vermek zorundadır. Üretici, ürünün tüm raf ömrünü karşılayan farklı seri numaralarının stabilite sonuçlarından oluşan rapor vermelidir. Kitlerin hazırlanması için yüksek sıcaklıklarda stabilite çalışmaları yapmak durumundadır. Stabilite takip edilmelidir ve ürün raf ömrüne bağlı olarak uygun sıklıkta test edilmelidir. Bileşimde veya üretim yönteminde veya kabı ve ambalajlama maddesindeki değişiklikler, araştırmaların tekrarlanmasını gerektirirler.

Son kullanma tarihi, mevcut tüm verilerin değerlendirilmesinden sonra önerilmelidir. Ancak verilerin sınırlı olması durumunda raf ömrü de o ölçüde sınırlı olmalıdır. Daha sonra daha fazla uygun veri ile ürün lisansı değişimi için başvurarak raf ömrü uzatılabilir.

Stabiliteyle İlgili Bilgi Verilirken: Ürünün depolanması sırasında kimyasal, radyokimyasal, farmasötik ve biyolojik özelliklerinde tahmin edilebilir değişiklikler dikkate alınmalıdır. Katkı maddesi/maddeleri veya antioksidan/antioksidanların konsantrasyonlarındaki değişiklikler ve kap ile etkileşim yüzünden meydana gelen değişiklikler gözönüne alınmalıdır.

Stabilite programı bilgisi, kapsadığı seri numarasının detaylarını içermelidir. Analitik metotlar, belgeler eklenerek belirtilmelidir.

Sonuçlar ve Yorumlar; açıklayıcı form, tablolar ve grafiklerde gösterilmelidir. Buna ilaveten, raporlar; başlangıç değerlerini, depolama koşullarını, kap çeşidini ve seri numarasını açıkça belirtmelidir. Buna dayanarak üretici, eğer gerekli ise dağıtıcılar ve tüketicilere uygun depolama talimatları ve geçerlilik süresi önermelidir. Bitmiş üründe stabilite çalışmaları, eğer ürün yan

---

mamul ise, araştırmalar işaretlemeden sonra ürünün stabilitesini incelemeyi gerektirir. Özel durumlarda ve kararsız ürünler için kullanım sırasında stabilite, örneğın çoklu dozaj formları kullanılırken bu durum dikkate alınmalıdır.

#### **1.3.4.10. Radyofarmasi Laboratuvarında Kullanılan Aletler**

Radyofarmasi laboratuvarında kullanılan aletler üç grupta toplanır:

##### **a) Kalite kontrolde kullanılan aletler**

##### **b) Radyofarmasötik hazırlamada kullanılan aletler**

##### **c) Radyasyon korunmasında kullanılan aletler**

##### **Kalite Kontrolde Kullanılan Aletler**

Bir kalite kontrol sistemi, havalandırma sistemi, hava filtreleri ve LAF donanımı gibi ortamın test edilmesini de içermelidir. Radyoaktivitenin belirlenmesi için kullanılan aletlerin kalibrasyonları da kontrol edilmelidir.

Kalite kontrolde; tanı, karakteristik özellikler, pH tayini, radyokimyasal ve radyonüklidik saflık ve kimyasal saflık tayini yapılır. Radyonüklidik saflık, sintilasyon gama spektrometreleri veya gama kameralarla ölçülür. Mo-99 safsızlık tayini bu cihazlarda yapılabildiğı gibi 6 mm kurşun zırh kullanılarak doz kalibratörü ile de gerçekleştirilebilmektedir. Radyokimyasal saflık İnce Tabaka Kromatografisi ile yapılabildiğı gibi daha gelişmiş sistem olan radyokromatografik tarayıcı ile de tayin edilebilir. Bu tayinde Elektroforez de kullanılabilir. Aktivite ölçümleri Doz Kalibratörü ile sağlanır. Makroagregat ve mikroküreler gibi bazı radyofarmasötiklerde partikül boyutu tayini için özel donanımlı mikroskop gereklidir. Sterilite testi yapılıyorsa Etüv gereklidir. Sterilizasyon için mini Otoklav gerekli malzemelerdendir. Pirojenite tayini için LAL kiti ve bu kitin kullanılacağı sistem gerekmektedir. Kimyasal saflık için Al<sup>3+</sup> indikatör kağıtları kullanılabilir. pH tayini için pH-metre gerekli olmayıp pH indikatör kağıtları kullanılabilir.

##### **b) Radyofarömasötik Hazırlamada Kullanılan Aletler**

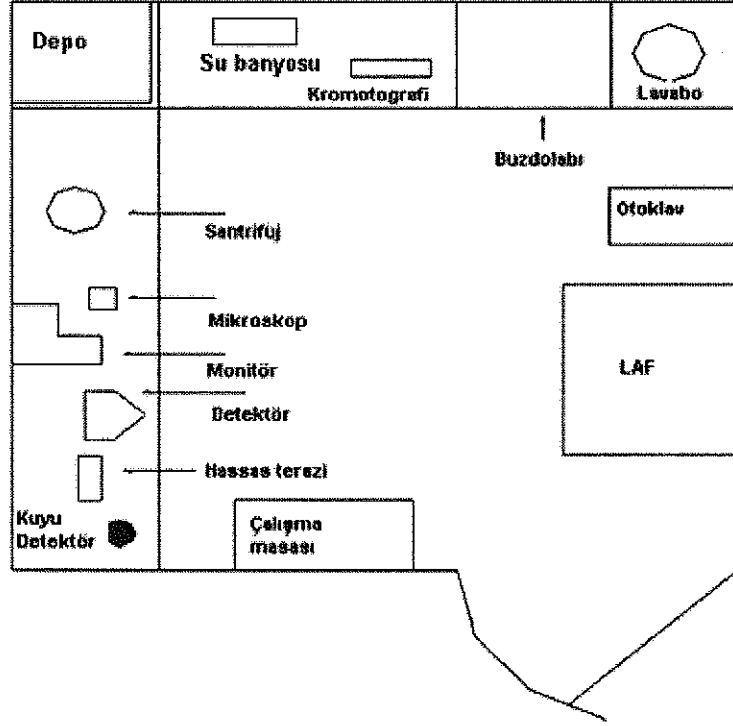
İyi donatılmış Glove-box ve açık sistem preparatlar için LAF ve radyofarmasötiklerin hazırlanmasında şart olan Doz Kalibratörü kullanılır. Küçük materyaller olarak kurşun flakon koruyucuları, kurşun enjektör kılıfları, su banyosu, santrifüj ve karıştırıcılar bulundurulmalıdır.

##### **c) Radyasyon Korunmasında Kullanılan Aletler**

Alan ve Kontaminasyon dedektörleri, el-ayak kontaminasyon dedektörü, kişisel dozimetreler kullanılır. (Bkz. Bölüm 1.4)



Şekil 1.4'te Bir Radyofarmasi Laboratuvarı için temel ekipmanların uygun şekilde yerleştirilmesi gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Temel Ekipmanların Yerleştirilmesi (36).

#### 1.4. Radyofarmasi Laboratuvarlarının Kurulması ve Projelendirilmesi

##### 1.4.1. Planlama Kılavuzu

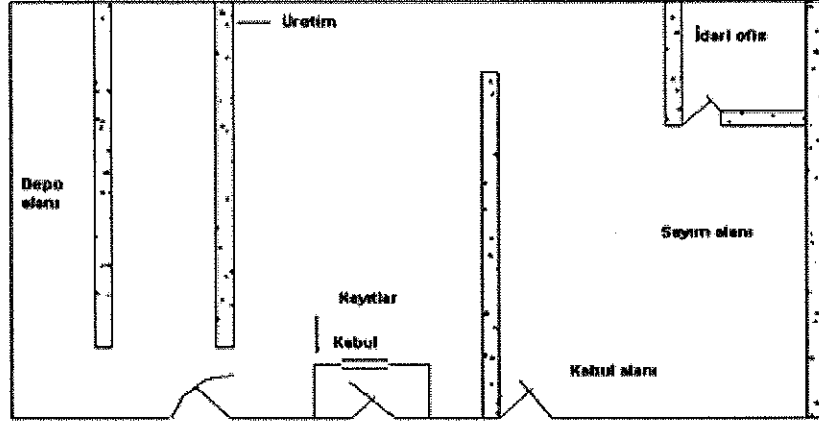
Radyofarmasötikleri kullanan tesislerin çoğu aynı temel sorunlarla karşılaşır. Bir radyofarmasötiğin radyasyon yaymasından dolayı çıkan iç ve dış radyasyon ışımından personeli korumak, radyasyon deteksiyon sistemleri üzerinde etkileşimi elimine etmek ve radyoaktif materyalin güvenli atılmasını sağlamak önemli problemlerdir.

1) Ancak radyofarmasötikler arasındaki benzerlik burada sona erer. Bir Radyofarmasi Laboratuvarı planlamasından önce, bir planlama kılavuzu oluşturmak gereklidir.

2) Bu planlama kılavuzu iki kısma ayrılabilir: işlevsel planlama ve mimari planlama. Mimari planlama fiziksel alan, demirbaş ve enstrümanlar ile ilgili konularla ilgilenirken, işlevsel planlama mevcut rolleri ve gelecekteki büyüme ve değişim için önerileri tayin eder.

Planlamada önemli sorunlardan biri de idari ofislerle çalışma alanlarının birbirlerine uzak olmasının planlanmasıdır.

Değişik kategori radyofarmasötik saklama alanı ile idari alanın uzaklığı Şekil 1.5'de gösterilmiştir.

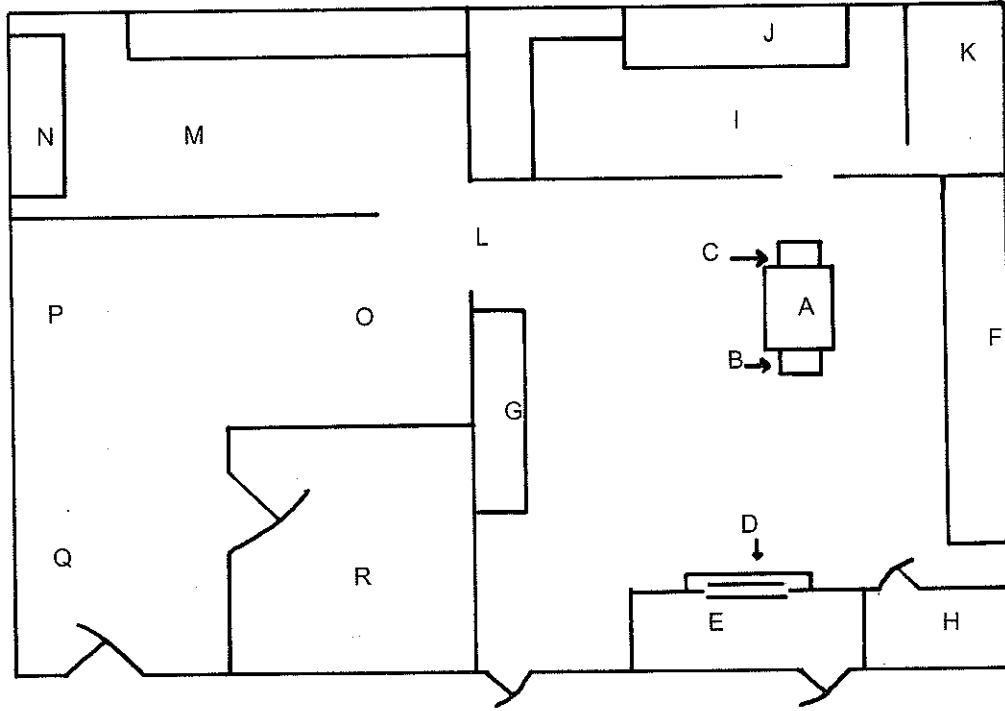


Şekil 1.5. Değişik Kategori Radyofarmasötik Saklama Alanı ile İdari Alanın Uzaklığı (36)

1. Ofis alanı- idari faaliyetler yürütülür.
2. Sayım alanı - tanım ve ölçüm amacıyla düşük seviyeli aktiviteler ölçülür
3. Dağıtım alanı - koruyucu zırhlama ile mini bankolu LAF ile donatılmış, düşük enerjili, en fazla sıklıkla kullanılan kısa ömürlü radyonüklitler, minimal zırhlama ile ocak içinde saklanabilir. Doz aktivitesi ölçümü için doz kalibratörü bulundurulur.
4. Yüksek seviyeli aktivite saklama alanı -çeker ocak altında gazların ve iyotlu preparatların saklanması sağlanır.
5. Birleştirme alanı (radyoaktif işaretleme yapılır).
6. Üretim alanı (radyoaktif olmayan).
7. Kontaminasyonu giderme/güvenlik duşu.

Yüksek aktiviteli materyal saklama alanı, idari ofis ve dağıtım alanından en uzak alana yerleştirilmelidir. Radyoaktif materyal personel ofis ve dinlenme odalarından uzakta tutulmalıdır.

Radyofarmasi Laboratuvarının total fiziksel büyüklüğü istenen personelin yerleştirileceği çoklu odalar şeklinde artar. Alanın ideal düzenlenmesi aşağıdakileri içerir (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. Model Hastane Radyofarmasi Laboratuvar Planı (36).

**A** - Tezgah , **B** - Buzdolabı, **C** - Saklama Modülü, **D** - Hesap Bankosu , **E** - Antre **F** ve, **G** - Kalite Kontrol Ekipmanları, **H** - Duş, **I**-Bariyer, **J** - Çeker Ocak, **K** - Sıcak Oda, **L** -Ara Geçiş, **M** - Radyoaktif Olmayan Kısım, **N** - LAF, **O** - Düşük Seviyeli Radyoaktivite Banko Alanı, **P** ve **Q** - Öğretim Alanı, **R** - İdari Alan

#### 1.4.2. Radyofarmasi Laboratuvar Projesinin Amaçları

Radyofarmasi Laboratuvar projesinin amaçları şunlardır:

- Ürünü çevre, operatör ve diğer ürünlerden korumak;
- Operatörü radyoaktiviteden ve patojenik organizmalardan korumak;
- Ekipmanların radyoaktif ve mikrobiyal kontaminasyondan korunması dahil, çevreyi korumak.

Ekipmanlar da dahil olmak üzere, bir Radyofarmasi Laboratuvarının projesinin tasarlanmasında, öncelikle, "koruma" hedef olarak belirlenmelidir. Ürünü, hava kaynaklı kontaminasyondan, yani, tozdan ve ortamda bulunabilecek diğer partiküllerden korumak çok önemlidir. Bu kontaminantlar, laboratuvarlardaki yüzeylerden dökülebilir; dışarıdan, hava yoluyla ürünün hazırlandığı alana taşınabilir veya operatörlerin kendilerinden kaynaklanabilir. Yoğunluğu fazla olan bir Nükleer Tıp departmanında bulunan bir Radyofarmasi Laboratuvarında, çok miktarda (100 GBq Tc-99m veya daha fazla) radyoaktivite (Bkz. EK 4) kullanılır. Operatörlerin gama ışını ve beta-partikül emisyonları içeren radyoaktiviteyle ilgili tehlikelerden korunması hayati önem

taşıır. Diğer bir tehlike de, maddenin dökölmesi veya iğnelerin kauçuk tıpalı, çok dozlu flakonlardan dikkatsizce çekilmesi sonucunda ortaya çıkan radyoaktif aerosollerdir. Alyuvarların, akyuvarların ve trombositlerin işareflenmesi artık rutin bir uygulamadır ve bu uygulama sırasında "açık" yöntemler izlenir. Açık yöntemlerde, ürün, çevre ile temastadır ve bu nedenle, radyoaktivitenin çevreye yayılması ve kontaminantların ürüne bulaşması olasılığı söz konusudur. Burada, operatör açısından, etiketlenen kan örneğinin enfekte olması (örneğin, Hepatit B virüsüyle) gibi ek bir risk de vardır. Operatör bu tehlikeden korunmalıdır. Son olarak, diğer ürünler açısından kontaminasyon riskini düşürmek ve personelin taşıdığı riskleri azaltmak amacıyla, çevreyi radyoaktif ve mikrobiyal kontaminasyondan korumak gerekir. Hassas radyoaktive ölçme düzenekleri (izotop doz kalibratörleri, sayaçlar ve gama kameralar gibi), radyasyona karşı korunmalıdır.

#### **1.4.2.1. Radyofarmasi Laboratuvar Tasarımında Dikkate Alınması Gereken Hususlar**

Radyofarmasi Laboratuvarı, iki temel işlevin yerine getirildiği bir laboratuvardır:

- a) Kapalı bir kaynak olmayan radyoaktivitenin kullanılması;
- b) Çoğunluğu hastalara parenteral yoldan verilecek olan ve steril olmanın yanı sıra, pirojen de içermemesi gereken farmasötiklerin hazırlanması.

Başarılı bir Radyofarmasi Laboratuvarı projesi, birçok etmeden oluşan karmaşık bir süreçtir. Projenin ilk aşamalarında, bu etmenler, yapılacak işin niteliğine göre, talimatlar, uygulama standartları ve mevcut yönetmeliklerle birlikte ele alınabilir. Farklı ülkelerin kendi ulusal yönetmelikleri ve talimatları vardır, ancak projede uluslararası tavsiyeler de dikkate alınmalıdır.

**Radyofarmasi Laboratuvar projesinde dikkate alınması gereken hususlar şöyle sıralanabilir:**

#### **Radyoaktive**

#### **İşlevler**

- Preparat Hazırlama yöntemleri
- Kalite Kontrol
- Saklama
- Ofis
- Araştırma ve geliştirme
- Merkezi Radyofarmasi Laboratuvarı

#### **Yer**

#### **Büyükölük**

#### **Yerleşim planı**

#### **Bütçe**

#### **1.4.2.1.1. Radyoaktive**

Radyofarmasi Laboratuvarında kullanılan radyoaktivitenin neredeyse hepsi açık olacağından ve yapılan işlere ve radyonüklit kombinasyonuna bağlı olarak, kullanılan alanlar kontrol veya

---

gözetim altında tutulmalıdır. Kontrollü alan, ani doz oranı  $7,5 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$ 'yi geçen veya geçmek üzere olan alandır. Bu nedenle, 30 GBq Tc-99m, 10MBq I-131, 2 GBq In-111, 3 GBq Ga-67 veya 6 GBq Tl-203'ten fazla radyasyon kullanılan bir Radyofarmasi Laboratuvarı kontrollü alan olarak sınıflandırılır.

Gözetim alanı, odadaki yüzeylerin, tezgahların, masaların ve koltukların düz olduğu, temizlenebildiği, emici olmadığı, kolay dekontamine edilebilen bir alandır. Tezgah yüzeyleri duvara bitiştirilmeli ve kenarları yuvarlatılmalıdır. Zemin döşemeleri tek parça halinde olmalı ve duvara bitiştirilmelidir. Zeminler ve çalışma tezgahları, kullanılması planlanan koruyucu zırhlamayı taşıyacak kapasitede olmalıdır. Hava kaynaklı radyoaktif kontaminasyona sebep olabilecek her türlü iş, radyoaktivitenin kontrol altında tutulduğu ve çevre ve personel için tehlike oluşturmayan koşullar altında yapılmalıdır. Bu, proje havalandırma egzoz sistemlerinin dahil edilmesini veya iş istasyonlarının kullanılmasını da içerir. Odaların çıkışında, diz, ayak veya dirsekle açılacak musluklarla donatılmış el yıkama lavaboları bulunmalıdır.

Kontrollü alan yukarıdaki özelliklere sahip olmalı, ancak radyofarmasötiklerin hazırlanmasıyla ilgili diğer konular da dikkate alınmalıdır. Kontrollü alanın büyüklüğü, işin seviyesine ve tipine bağlı olabilir. Genellikle, tüm odayı kontrollü alan olarak sınıflamak en kolay yol olabilir, ancak alan, bir tezgah veya çeker ocak kadar küçük de olabilir.

#### **1.4.2.1.2. Radyofarmasi Laboratuvarının İşlevleri**

Radyofarmasi Laboratuvar projesi ve sunulan hizmetler, radyofarmasiye ihtiyaç duyma nedenlerini yansıtabilir. Nükleer Tıp departmanı yoğun olan büyük bir eğitim hastanesi, kalite kontrol, araştırma ve geliştirme ve radyofarmasötiklerin hazırlanmasına imkan veren özelliklerin tümünü bünyesinde toplamak isteyebilir. Diğer yandan, bir tek gama kamerasıyla hizmet veren daha küçük bir Bölge Hastanesi ise yalnızca temel hizmetleri talep edebilir. Bu nedenlerle Merkezi Radyofarmasi Laboratuvarına gereksinim duyulabilir.

##### **1.4.2.1.2.1. Radyofarmasötik Hazırlanmasıyla İlgili Yöntemler**

Bir Nükleer Tıp departmanı radyofarmasötiklerini günlük olarak başka bir kurumdan almadığı sürece, radyofarmasötikleri depolamaya ve kendi Tc-99m'ni kullanmaya gereksinim duyacaktır. Zaman içerisinde iş yükünün artması, jeneratörlerden giderek artan miktarda radyoaktivite sağlanmasını gerektirmektedir. Bu jeneratörler, ticari olarak, radyofarmasiye, kurşun veya fakirleştirilmiş uranyum zırhlarla korunan steril, pirojen içermeyen kolonlar halinde sağlanır. Bu nedenle, jeneratörü; radyoaktivitenin steriliyesini ve ajirojenitesini kullanım süresi boyunca koruyacak şekilde muhafaza ve sağım yapmak gereklidir. Aynı zamanda, personel, jeneratörün sağımı sırasında meydana gelebilecek, radyoaktif damlacıkların serbest bırakılması tehlikesi dahil, radyoaktif yayılmasından korunmalıdır.

Jeneratörlerin açık tezgah üzerinde saklanması ve sağılması halinde canlı mikroorganizmalarla kontamine olabileceğine dair kanıtlar kesin olmasa da, kolonları önerilen koşullara göre yerleştirmek ve bu koşullara göre sağım yapmak gereklidir; bu, aynı zamanda operatörün de radyasyon tehlikesine karşı aynı derecede korunmasını sağlayacaktır. İngiltere'de, jeneratörlerin

---

İlaç Kontrol Dairesi (MCA) tarafından İlaç Üretimleri İçin Kılavuz ve Kurallarda (RGPM, 1993) verilen talimatlara göre saklanması ve sağıim yapılması artık kabul görmüş bir uygulamadır.

Jeneratörlerin, Avrupa Topluluğu İyi Üretim Uygulamaları (EC GMP) Kalite A'ya uygun bir alanda saklanması ve sağıim yapılması önerilmektedir. Bu koşul, LAF veya HEPA-filtreli hava çıkışı olan bir izolatörle yerine getirilebilir. Operatörün korunması BS 5726'da (1992) yer alan öneriler dikkate alınarak sağlanmalıdır.

Radyofarmasötiklerin çoğu jeneratörden sağılan ve bir kit flakona aktarılan Tc-99m'nin eklenmesi, flakonun çalkalanması (veya bazı durumlarda kaynatılması gerekebilir) ve kısa süre soğumaya bırakılması yoluyla hazırlanır. Kit, belirli bir radyofarmasötik preparatı için tasarlanmış, önceden ambalajlanmış steril bir reaktif veya bileşen seti olarak düşünülebilir. Bu esnada şu koşullara dikkat edilmelidir: Radyoaktivitenin transferi aseptik koşullarda yapılmalı ve operatör, çevre ve diğer personel, gama ışınlarından ve radyoaktif aerosollerden korunmalıdır. Kitin mümkün olan her yerde kullanılması önerilmektedir. Çünkü, radyofarmasötikler, "kapalı" bir yöntem yoluyla, steril bileşenlerin, atmosfere kapalı bir sistem aracılığıyla kapalı bir kaptan diğerine aktarılması yoluyla hazırlanabilir.

Bu tür işlemlerin EC GMP Kalite A'ya uygun hava koşullarına sahip bir alanda yapılması önerilmektedir.

EC GMP Kalite A'ya uygun bir ortama sahip olabilmek için, laminar akış kabininin, özellikle aseptik preparata ayrılmış bir odada bulunması ve oda ortamının EC GMP Kalite B'ye uygun olması gerekmektedir. İzolatörler, yalnızca izolatörlerin kullanıldığı bir odada bulunmalıdır. Bu odanın geri planı, izolatörün tipine ve transfer sistemine uygun hava kalitesine sahip olmalıdır.

Bazı radyofarmasötikler, preparat bileşenlerinin bir ölçüde atmosferle temas ettiği açık işlemlerle hazırlanır. Ürünün mikrobiyal kontaminasyon riskinin artmasına ek olarak, atık olasılığı nedeniyle radyasyon tehlikesi ve hazırlama süresi de artar. Bu işlemler EC GMP Kalite A'ya uygun hava koşullarına sahip bir alanda uygulanmalıdır.

Bazı çalışanlar, işaretleme tekniklerini kapalı işlemler olarak tanımlasa da, otolog kan hücrelerinin işaretleme açık bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Otolog kan, -örneğin Hepatit B virüsüyle- potansiyel viral kontaminasyon tehlikesi taşır. Çapraz kontaminasyon riskinden sakınmak için, kan örnekleri ayrı bir tesiste, ancak açık işlemlere benzer koşullar altında kullanılmalıdır. Ardı ardına kullanılacak kan örnekleri için, iş istasyonu, her seferinde dezenfekte edilerek kullanılmalıdır.

Yıllardır hastalara radyoaktif sıvıları (örneğin I-131) vermek için kullanılan oral yol, artık mide-bağırsak yolunun yapısını ve işlevlerini araştırmak amacıyla hastalara çeşitli radyoaktif yiyecekler vermek için de kullanılmaktadır. Bu preparatların steril olması gerekmez de, hijyenik koşullarda hazırlanmaları şarttır. Ancak I-131 gibi potansiyel olarak uçucu olan radyoaktif maddeleri taşırken, operatörün radyoaktif uçucu malzemeden korunmasını sağlayacak bir ekipman kullanmak gerekir. Bu açık işlem örneklerinde, radyasyondan korunmakla ilgili koşullar, farmasötik koşullardan önce gelmelidir.

---

Bu yüzden Radyofarmasi Laboratuvarı ve sunulan hizmetlerin projelendirilmesinin, uygulanacak radyofarmasötik hazırlama yöntemlerine bağlı olduğu açıktır. Bazı durumlarda, steriliteyi koruma ihtiyacı en önemli amaçken, başka durumlarda da radyasyondan korunma öne çıkmaktadır.

Radyofarmasi Laboratuvarının günlük uygulamaları aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır: **1)** Radyoaktif maddelerin kabul edilmesi, **2)** Radyoaktif ilaç hazırlığı, **3)** Radyoaktif ilaçların kalite kontrol testleri, **4)** Depolama, **5)** Dağıtım, **6)** Radyoaktif atıkların yok edilmesi ve **7)** Biyolojik atıkların yok edilmesi. Uzun ömürlü radyofarmasötikler için bu adımlardan bazılarının günlük olarak yapılması gerekmeyebilir. Örneğin I-131 genellikle her iki haftada bir üreticilerden satın alınır ve günlük kalite kontrol testleri gerekli değildir. Diğer taraftan Tc-99m günlük olarak sağılıp kitlerle birleştirildikleri için kalite kontrol testleri yapılmalıdır.

Günlük işlem başlamadan önce radyofarmasist, doz kalibratörü, inceleme cihazı, alan monitörü ve NaI(Tl) detektörü gibi Radyofarmaside kullanılan bütün ekipmanların iyi bir çalışma konumunda olduğundan emin olmalıdır. Buna, standart radyoaktif kaynakları (örneğin Cs-137, Ra-226, Co-57 vs.) bulunan her bir cihazın kalibrasyonu eşlik eder. Eğer herhangi bir cihazda arıza fark edilirse, bu adımlardan biri atılmadan çözümlenmelidir. Radyofarmaside bütün personel, radyoaktif maddeleri kullanırken laboratuvar elbisesi ve eldivenleri giymelidir. Tercihen kurşun bariyer zırhın arkasında yüksek aktiviteli madde için maşa kullanılmalıdır.

#### **1.4.2.1.3 Kalite Kontrol**

Radyofarmasötikerin süreç içi kalite kontrollerinin ayrı bir odada yapılması gerekmektedir. Sterilite testi özel alanlarda yapılmalıdır.

#### **1.4.2.1.4. Saklama**

Kullanılan ekipmanları koymak üzere, Radyofarmasi Laboratuvarının temiz yerlerinde yeterli saklama alanı bulunmalıdır. Bu, radyoaktif kontaminasyonun başka alanlara yayılma ve mikrobiyal kontaminasyonun Radyofarmasi Laboratuvarına sızma riskini azaltır. Ambalaj malzemelerinin radyofarmasötik hazırlama alanındaki koşullara uymadığı durumlarda, radyoaktif içerentler dahil tüm ambalajların alınması ve açılması için de ayrı bir alan ayrılmalıdır.

Radyoaktif maddeler için emniyetli ve korunaklı bir saklama alanı bulunması şarttır. Bu özellikle Tl-201, Ga-67, In-111, Cr-51 ve I-131 gibi alınmalarıyla kullanılmaları arasında birkaç günlük bir ara olan ve fiziksel yarı ömrü daha uzun olan maddeler için geçerlidir. Bu saklama alanı; bir oda, çalışma alanının dışında ayrı bir yer veya çalışma alanı içerisinde kurşun kaplı zırhla korunan, emniyetli bir alan olabilir. Kontamine olmuş iğneler, enjektörler ve flakonlar gibi katı radyoaktif atıklar için kilitlenebilen ve korunan bir saklama alanı kullanılmalıdır. Kullanılmış Tc-99m jeneratörlerini, bertaraf edilmeden önce bozulma süresi boyunca saklamak da gerekebilir.

Radyoaktif maddeler, çevreye vereceği radyasyon zararının önlenmesi ya da yetkisiz kişilerin bu maddeleri kolayca eline geçirmesine mani olacak tarzda depolanmalıdır.

Depolama tesisi, halk için 1 mSv'i aşmayacak tarzda depolanmasını sağlamak yeterli olacaktır. Depolama odasının dışında doz hızı 2.5  $\mu\text{Sv}\cdot\text{sa}^{-1}$ 'ten fazla olmamalıdır.

---

Depolama odası kilitlenebilir olmalı ve herhengi bir başka amaç için kullanılmamalıdır. Depolama odası, radyasyon tehlikesini gösteren bir işaretle donatılmalıdır.

Depolama odası her bir radyasyon kaynağının içeri alınması ve dışarı çıkarılması anında herhangi bir tehlikeye maruz kalmayacak şekilde tasarlanmalıdır.

Çözümlerin kap ya da paketleri aşırı basınçla gelişebilen kırılmalar olsa bile radyasyon tehlikesi olmayacak şekilde depolanmalıdır.

Eğer radyoaktif madde buharlaşırsa depolama yerinde yeterli derecede havalandırma olmasıdır.

#### **1.4.2.1.5. Ofis Alanı**

Dokümantasyon; bitmiş ürünün kalitesi ve etkinliğiyle ilgili kayıtların tutulabilmesi açısından Radyofarmasi Laboratuvarının önemli ve bütüncül bir işlevidir. Bu işlevin yerine getirilmesi, Radyofarmasi yönetiminin tüm yönlerini açıklayan birçok belgenin hazırlanmasıyla sonuçlanır. Dokümantasyonun da radyofarmasötik hazırlama alanında değil, tercihen mevcut uygun bir yerde saklanması gerekir. Ancak seçilecek alan mutlaka radyoaktif saklama alanlarından uzak olmalıdır. Daha büyük Radyofarmasi Laboratuvarları, küçük bir ofis için yer ayrılmasını faydalı bulabilirler.

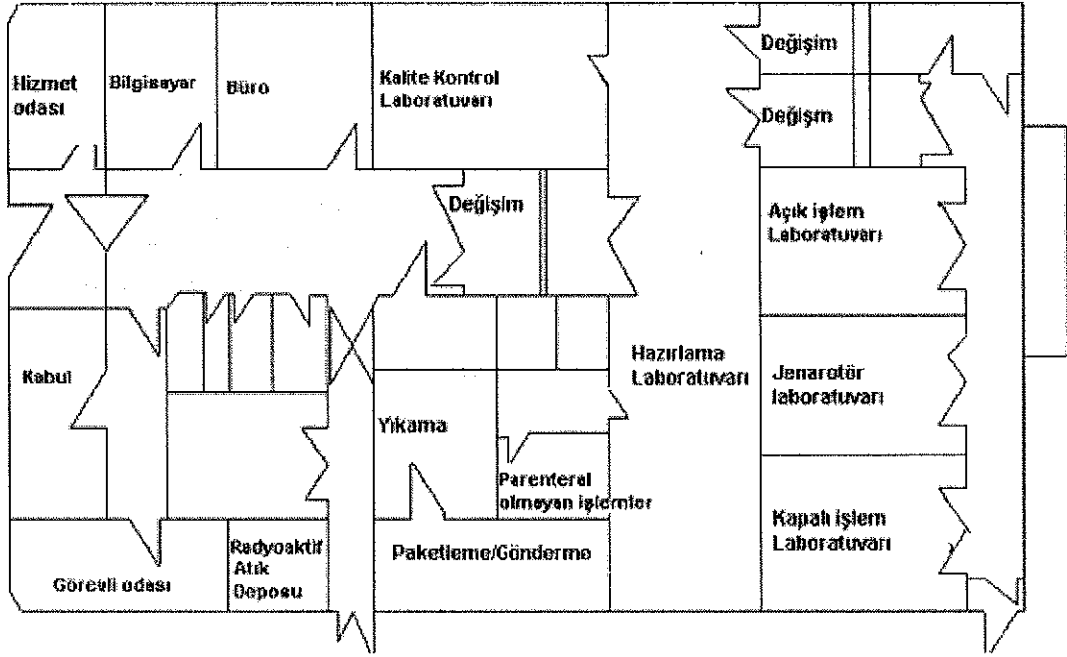
#### **1.4.2.1.6. Araştırma ve Geliştirme**

Modern Nükleer Tıp departmanları, yeni radyofarmasötiklerin araştırılması, geliştirilmesi ve değerlendirilmesi çalışmalarına katılacaklardır. Kullanılan tekniklere ve işlemlere bağlı olarak, özel donanımlı bir laboratuvara gereksinim duyulabilir. Deney hayvanları Radyofarmasi Laboratuvarından tamamiyle ayrı bir tesiste barındırılmalı ve kullanılmalıdır. Hayvansal atıklar ve örnekleri, hastalar için farmasötiklerin hazırlandığı alanlara sokulmamalıdır. Bu bakterilerden, hayvan tüylerinden ve hayvansal atıklardan kontaminasyon riskini ortadan kaldıracaktır.

#### **1.4.2.1.7. Merkezi Radyofarmasi Laboratuvarları**

Nükleer Tıp servisi kuran hastanelerin radyofarmasötiklerini belirli merkezi bir Radyofarmasi Laboratuvarından almaları yaygın bir uygulamadır. Bu uygulamanın birçok faydası vardır: Merkezi Radyofarmasi Laboratuvarına, radyofarmasi uzmanı olan tam zamanlı personel alınmalı; personel, malzeme ve tesisler açısından radyofarmasötik preparat maliyetinin daha ekonomik olması sağlanmalıdır. Radyofarmasi Laboratuvarının merkezi bir hizmet sunması amaçlanıyorsa, ekstra ekipman, radyasyondan korunma ve personel için özel koşullar belirlemek gereklidir. Ambalaj malzemelerini ve ambalajları saklamak için preparat alanından ayrı ve izole bir alanın bulunması gereklidir. Şekil 1.7'da iyi planlanmış bir merkezi Radyofarmasi Laboratuvarı görülmektedir.





Şekil 1.7. Merkezi Radyofarmasi Laboratuvarı (37).

Tablo 1.14'de verilen yerleşim planında oda alanları, basınç ve laboratuvarın sterilité sınıfı belirtilmektedir.

**Tablo 1.14. Merkezi Radyofarmasi Yerleşim Programı (37).**

Oda	Alan (m <sup>2</sup> )	Hava Basıncı (Bar)	Nominal Sınıflandırma BS 5295
Kapalı işlemler laboratuvarı	17	+60	I
Jeneratör laboratuvarı	14	+60	I
Açık işlemler laboratuvarı	11.5	+60	I
Değişim odaları	2 x 4,5	+40	I
Hazırlama laboratuvarı	37	+20	II
Parenteral olmayan laboratuvar	7,5	-5	II
Kalite kontrol laboratuvarı	16,5	+5	II
Değişim odaları	5,25	+20	II
Ambalaj / gönderim	17		
Yıkama	11,5		
Hammadde deposu	21		
Radyoaktif atık deposu	9		
Ofis	17,5		
Bilgisayar	9,5		
Resepsiyon	16		
Personel odası	18,5		
İç hizmetler odası	6		

---

#### **1.4.2.1.8. Yer**

Radyofarmasi Laboratuvarı, Nükleer Tıp bölümünün içinde ya da yakınında bir yerde olmalıdır, çünkü bu iki ünite arasında çok yakın bir ilişki vardır. Radyofarmasi bölümüne ait alan, çalışmanın hacmine bağlı olarak (4 x 4 m) ebadında bir oda kadar küçük olabilir. Daha büyük çalışmalar için ünite daha fazla sayıda oda içerebilir.

Açık kaynakların bulunduğu yerler genel olarak şu iki düşünceyle hazırlanır: i) İç ve dış ışınlanmaya mani olmak ve ii) İyi üretim kurallarıyla yönetmeliklere de uygun yerlerde radyofarmasötikleri hazırlamak. Radyofarmasi Laboratuvarları idari bürolar hariç kontrollü bölgelerdir. Girişlere radyasyon işareti konma zorunluluğu vardır. Havalandırması binanın havalandırmasından tamamen bağımsız ve negatif basınçlı olmalıdır. Laboratuvara bir değişim bölümünden geçilerek girilecek şekilde ayrılmış ve girişte bir kontaminasyon dedektörü bulundurulmalıdır. Duvarlar köşe ve girinti çıkıntı olmayacak şekilde düz ve kolayca temizlenebilir olmalıdır. Yerler tamamen su geçirmez ve kolay temizlenebilir bir madde ile kaplı, su tesisatı ve buna bağlı gideri bulunan bir mekan olmalıdır.

Laboratuvarın hammaddeleri kabul bölümü, kalite kontrol için ayrı bir oda ve atıkların depolanabileceği bir depo olmalıdır. Enjeksiyon odasıyla preparat hazırlama laboratuvarı bitişik olmalı ve arasında malzeme alıp vermek için zırlı gişe pencere sistemi bulunmalıdır.

Radyoaktif maddelerin kabul edildiği bölüm kontrollü bölümdür. Bu bölüme yalnız radyoaktif madde getirenler girebilmeli, halka yasaklanmalıdır. Çalışma saatleri dışında teslimat için özel bir geçiş bulundurulmalıdır.

Bazı laboratuvarlarda, işlemlerin gerçekleştirildiği laboratuvara sıcak oda da denilmektedir ve bir çok çalışma bölümlerini barındırmaktadır.

Mikrobiyolojik ve partikül kontaminasyon risklerini azaltmak için yapılan işlemler İyi İmalat Kurallarına göre sınıflandırılır (Hücre işaretlemeye aseptik açık sistem, aseptik şartlarda yapılan uzun süreli işlemler ve kapalı sistemler).

Çarpaz bulaşma riskinden kaçınmak ve işin devamlılığını sağlamak için rasyonel bir laboratuvar düzeni sağlanmalıdır. Çalışma ortamı mümkün olduğunca geniş ve işlemler için gerekli aletler ve asgari düzeyde ışınlanmaya karşı araçlar bulundurulmalı gereksiz eşyadan sakınılmalıdır.

Laboratuvarın havası en az saatte on defa yenilenmelidir.

#### **1.4.2.1.9. Ekipman ve Materyal**

Laboratuvarlarda kullanılan cihazlar kullanılan radyonüklidin çeşidine, aktivitesine ve yapılacak işleme bağlı olarak değişmektedir. Çevrenin (Kaynakların uygun şekilde kapatılması ve kapalı çalışma) ve çalışan personelin (iç ve dış kontaminasyon ve harici ışınlanma riski) güvenliği sağlanmalıdır.

Bütün araç ve gereçler yalnızca radyofarmasötik işlemlerinde kullanılmalıdır.

---

Enjeksiyonluk preparatların işlemleri için materyal steril olarak mikrobiyal kontaminasyon riskinden arındırılmış olmalıdır.

Radyofarmasötiklerin üretimleri glove-box denilen alçak basınçlı yüksek kapasiteli filtrelerle havalandırılmış giriş ve çıkışları karbon filtreli, yıllık olarak kontrol edilen, zırhlı ve kapalı hücrelerde yapılmalıdır. Uçucu gaz çıkışları bağımsız ve kontrollü olmalıdır.

Bu ünitelerde çalışmak eldivenler vasıtasıyla olur, bu ünitenin vazgeçilmez bir parçasıdır. Bu hücrelerin içinde Tc-99m jeneratörlerinin konulması için bir geçiş ve yerleştirilmesi içinde bir bölüm vardır. İçinde ayrıca UV lamba elektrik prizleri, hücre yüksekliğini ayarlayıcı bir motor mevcuttur.

Değişik model ve tipte, zırh kalınlığı farklı üniteler mevcuttur. Bu hücreler yüksek kapasiteye sahip aktif karbon filtreler içermelidir.

Açık sistemde radyofarmasötik preparatlar hazırlamak için dikey çalışan LAF bulunmalıdır. Zırhlı olmadığı takdirde operatörün korunması için kurşun engel konmalıdır.

#### **1.4.2.1.10. Radyofarmasi Laboratuvarının Konumu**

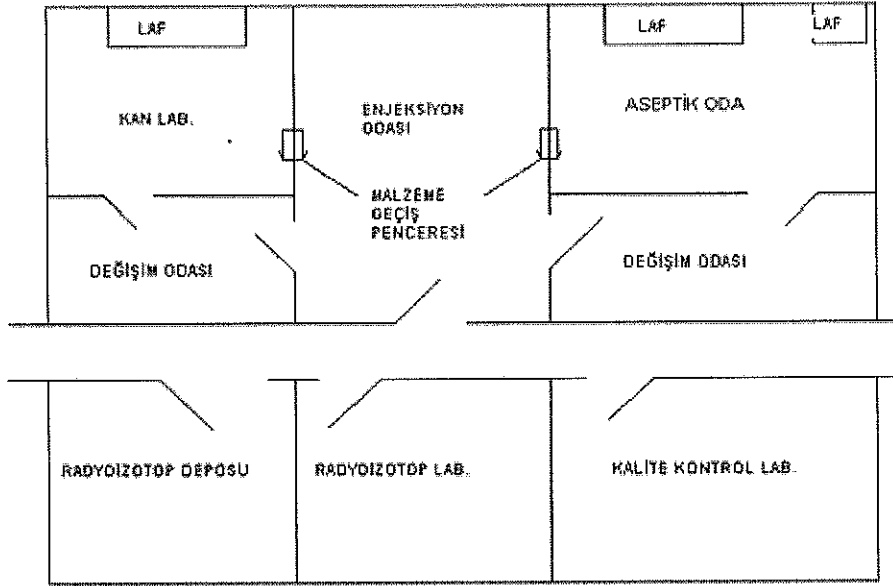
Hastane ve civarında taşınması gereken radyoaktivite miktarını azaltmak için ideal olan, Radyofarmasi Laboratuvarının Nükleer Tıp departmanında bulunmasıdır. Nükleer Tıp departmanı içinde Radyofarmasi Laboratuvarı için bir alan seçilmeli; bu alan, enjeksiyon odasıyla uyumlu olmalı ve radyoaktivitenin; hastaların, sekreterlerin ve diğer personelin çalıştığı alanlar üzerinden taşınmasına gerek kalmamalıdır. Radyofarmasi Laboratuvarı, radyoaktivitenin, saklanan filmleri, gama kameralarını ve sayacıları etkileyebileceği alanların veya düşük aktivite önlemlerinin uygulandığı alanların yanına kurulmamalıdır. Teslimat için Radyofarmasi Laboratuvarına ulaşım, radyoaktivitesi yüksek malzemelerin nakliyesini kolaylaştırmak ve bunu karmaşık yollar izlemeden ve hastaların beklediği alanlardan uzakta yapabilmek için doğrudan binanın dışından yapılmalıdır. Seçilecek alan, ofisler, bekleme alanları ve yoğun koridorlar gibi personelin uzun süre kullandığı yerlerin yanında olmamalıdır. Son olarak, izinli olmayan kişilerin, seçilen alana girmemeleri sağlanmalıdır.

Radyofarmasi Laboartuvarının büyüklüğü Radyofarmasi Laboratuvarının işlevlerinin yerine getirilmesine ve etkili bir iş akışı sağlamaya yetecek kadar büyük olmalıdır. Belirtilen iş yöntemleri, tiplerinin ileride değiştirilebileceği veya sayılarının artırılabileceği unutulmamalıdır. Örneğin, küçük bir Nükleer Tıp departmanında yalnızca radyofarmasötiklerin kit haldeki preparatlarına gereksinim duyabilir. İleride, bu departmanda kan hücrelerinin işaretlenmesi gibi bir ihtiyaç doğabilir. Böylece ek bir tesisin kurulması gerekebilir. Radyofarmasi projesi, ileride ortaya çıkabilecek bu gibi ihtiyaçlar göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Ancak yine de laboratuvarın boyutları 4x4 m<sup>2</sup> olmalıdır.

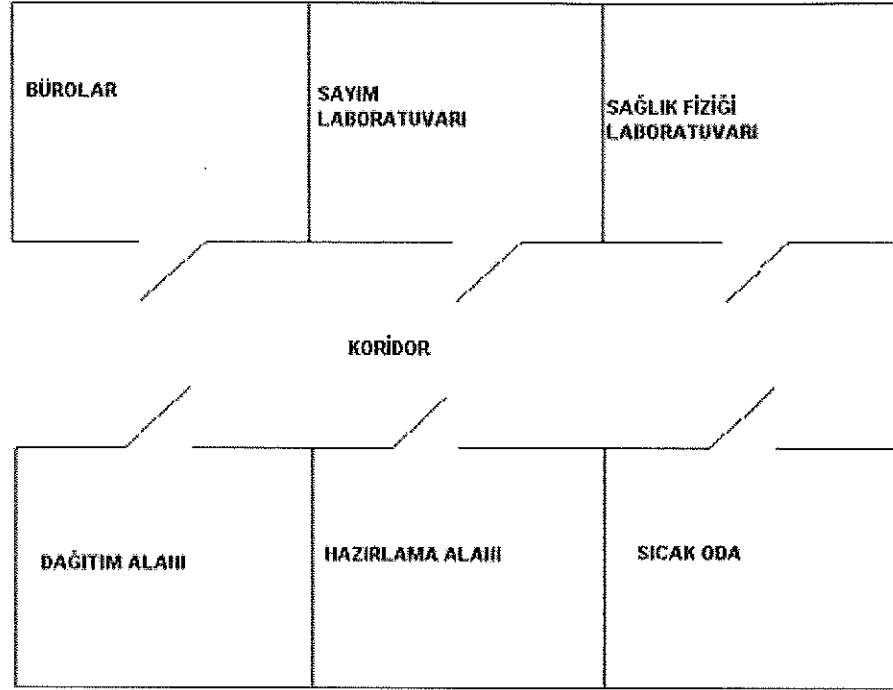
Radyofarmasi Laboratuvarında çok sayıda operatörün rahat ve emniyetli bir şekilde çalışmasına yetecek kadar alan bulunmalıdır. Ayrıca, laboratuvara giriş lobisi içinde yer ayrılmalıdır. Bu alan, koruyucu giysilerin giyilmesi ve kullanılmadıkları zaman saklanması için de kullanılabilir.

#### 1.4.2.1.11. Radyofarmasi Laboratuvarı Yerleşim Planı

Radyofarmasi Laboratuvarı birimindeki odaların planı, bu bölümde belirtilen birçok faktöre bağlıdır. Ancak, vurgulanması gereken birkaç önemli nokta vardır. İşlemlere göre izlenen adımlarda karışıklıklar ve kazalardan kaçınmak için laboratuvar içinde düzenli bir iş akışı sağlama yaklaşımını benimsemek önemlidir. Departmandaki odalar, personel ve radyoaktivite geçişinin, radyofarmasötik hazırlama aşamasında düzenli olmasına olanak verecek şekilde yerleştirilmelidir. Kit hazırlama, kan işaretleme ve kalite kontrol gibi farklı yöntemlerin izlenmesi gerektiğinde, bu yöntemler ayrı alanlarda ve ideal olarak ayrı odalarda yürütülmelidir. Temiz odaların tümüne, yıkama ve kurutma araçlarının konulacağı soyunma lobisinden girilmelidir. Değişik düşünceleri yansıtan yerleşim planları Şekil 1.8 ve Şekil 1.9'da verilmiştir.



Şekil 1.8. Radyofarmasi Laboratuvarı Yerleşim Planı (7).



Şekil 1.9. Radyofarmasi Laboratuvarı Yerleşim Planı (6).

#### 1.4.2.1.12. Bütçe

Bir Radyofarmasi Laboratuvarı kurma kararı alındığında, öncelikli olarak ele alınması gereken konu, projenin maliyetidir. Masraflar, tesisin kurulmasını, ekipmanın montajını, işletim masrafını ve bakım giderlerini kapsar.

#### 1.4.2.1.13. Diğer Hususlar

Radyofarmasi Laboratuvarının, hem radyasyon hem de farmasötik kalite gereksinimlerini karşılayan radyofarmasötiklerin hazırlanabildiği bir birim olmalıdır. Farmasötik gereksinimler, Farmasötik Üreticileri için Kural ve Talimatlar (1993) ve Avrupa Topluluklarında Tıbbi Ürünlerle İlgili Kurallar (Cilt IV, 1992) radyoaktif preparatların hazırlanması sırasında, radyoaktif partiküllerin de kontrol altında tutulması gerektiği bildirilmiştir; düşük hava basıncı çevre alanlardan çok, ürünlerin kullanıldığı alanlarda bunun sağlanmasına yardımcı olabilir. Bu, genellikle steril tıbbi ürünlerin üretiminde bulunmayan bir düzenlemedir. Steril ürünleri üretmek için Radyofarmasi Laboratuvarında sağlanması gereken hava temizliği standartları havada bulunması istenilen özelliklere göre, EC GMP'de Kalite A, B, C ve D olarak sınıflandırılmıştır. Uluslararası Teftiş Anlaşması (PIC) ve diğer ülkelerinde kabul ettiği standartlar bulunan steril ürünlerin üretimi için temiz alanlar Tablo 1.15'de verilmiştir.

**Tablo 1.15. Steril Ürünlerin Üretimi İçin Temiz Alanlar (21).**

Derece	Son Filtre Etkinliği (BS 3928 <sup>1</sup> de belirtildiği gibi )	Saatte hava değişimi	m <sup>3</sup> başına izin verilen boyutu aşağıdakilere eşit veya üzerinde maksimum partikül sayısı <sup>2</sup> :		m <sup>3</sup> başına izin verilen maksimum canlı organizma sayısı <sup>2,3</sup>	En yakın Standart Sınıflandırma		
			0.5µm	5µm		US Fed. Std. 209 B <sup>4</sup>	BS 5295 <sup>5</sup>	VDI. 2083, P 1. <sup>6</sup>
Tek yönlü hava akışı olan iş istasyonu A	99.997	0.3m.sn <sup>-1</sup> (dikey) veya 0.45m.sn <sup>-1</sup> (yatay) akış	3 500	0	1'den az	100	1	-
B	99.995	5-20	3 500	0	5	100	1	3
C	99.95	5-20	350 000	2 000	100	10 000	2	5
D	95.0	5-20	3 500 000	20 000	500	100 000	3	6

<sup>1</sup>BS 3928: Hava Filtreleri için Sodyum Alev Testi Yöntemi, İngiliz Standartları Enstitüsü, Londra, 1969

<sup>2</sup> Bu durum Temiz Odada kimse yokken sağlanmalı ve personel çıktıktan sonra kısa bir "temizlenme" süresinin ardından tekrar sağlanabilmelidir.

Bu durum ürün açıktayken ürünün hemen yakınındaki bölgede korunmalıdır.

<sup>3</sup> Hava örnekleme yöntemleriyle elde edilen ortalama değerler.

<sup>4</sup> ABD Federal Standardı 209 B.

<sup>5</sup> BS 5295: Kapalı Alanlarda Çevre Temizliği, İngiliz Standartları Enstitüsü, Londra, 1976

<sup>6</sup> Verein Deutscher Ingenieure 2083, P 1.

---

Aseptik operasyonların hepsi, EC GMP Kalite A'ya uygun, kontrollü bir iş ortamına sahip olan bir iş istasyonunda yürütülmelidir. Bu, LAF veya HEPA filtreli hava çıkışı olan bir izolatörle sağlanabilir.

Operatörün, ürünün ve çevrenin korunmasını sağlayan üç kabin sınıfı vardır:

**Sınıf I Kabin,** çeker ocağa benzer ve kontaminasyonun çalışma alanına yayılmasını önlemek için, etkili bir mekanik egzoz sistemine sahip olması şarttır. Bu kabinler, kapı, pencere veya cereyana maruz kalan herhangi bir yerin yanına yerleştirilmemelidir.

**Sınıf II Kabin,** Radyofarmasi Laboratuvarında kullanılması daha uygundur. Bu kabin tipinde, sirküle ettirilebilecek filtre edilmiş havanın, iş alanı içinde tek yönlü olarak, aşağı yönde hareketi sağlanır. Havanın ön açıklıktan odaya yayılmasını önlenmek için uygun bir egzoz sistemi gereklidir. Sınıf II Kabin, radyofarmasötiklerin kitlerden hazırlanması için ve otolog kan hücrelerinin işaretleme için uygundur.

**Sınıf III Kabinler,** torpido gözü tasarıma sahiptir ve havayı binanın dışına veren bir egzoz fanıyla donatılmıştır. Hava, kabinin içine HEPA filtresinden süzülerek gelir ve yine HEPA filteresinden geçerek dışarı verilir. Kabinin içindeki ortam, kabinin bulunduğu odadan tamamen izoledir ve bu yüzden kabin, radyoiodizasyon teknikleri gibi uçucu veya gazlı radyoizotoplar içeren işlemler için uygundur.

## 1.5. RADYASYONDAN KORUNMA

Bir Radyofarmasi Laboratuvarı, haftada yedi ilâ sekiz adet  $^{32}\text{P}$  /  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  jeneratörü sipariş edebilir ve günde 10 ilâ 15 kez sağım işlemi yapabilir. Radyofarmasi Laboratuvar personeli radyasyona, en fazla, jeneratör sağımları, birleştirme (kitin hazırlanması) ve birim dozların hazırlanması sırasında maruz kalır. Ayrıca, radyoaktif ambalajların alınması, hazırlanan dozların taşınması, saklama süreci ve radyoaktif atıkların bertaraf edilmesi sırasında da radyasyona maruz kalınabilir. Radyoaktif iyot kapsüllerinin hazırlanmasında, uçucu çözeltinin inhalasyonu nedeniyle internal dozun yüksek olma olasılığı vardır. Anger gama kameraları için F-18 radyonüklidi kullanılan Radyofarmasi birimlerinde ve Nükleer Tıp departmanlarında, yüksek beta ve gama radyasyonu, radyasyon güvenliğiyle ilgili bir dizi ek sorun yaratmaktadır.

24/03/2000 tarih ve 23999 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Radyasyon Güvenliği Yönetmeliğinin 10 uncu maddesinde halk ve çalışanlar için yıllık doz limitleri verilmiştir. İncelenecek olursa bu limitler Tablo 1.16 ve Tablo 1.17'de yer alan ve International Commission on Radiological Protection (ICRP) ve Nuclear Regulatory Commission (NRC) tarafından verilen limitlerden farklı değildir.

### 1.5.1. Yıllık Doz Sınırları

Resmi Gazete'de yer alan Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği (RGY)'nde belirtilen yıllık doz sınırları aşağıda verilmiştir:

**Madde 10** - Yıllık doz sınırları sağlığa zarar vermeyecek şekilde uluslararası standartlara uygun olarak, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) tarafından radyasyon görevlileri ve toplum üyesi kişiler için ayrı ayrı belirlenmiştir. Yıllık toplam doz aynı yıl içindeki dış ışınlama ile iç ışınlamadan alınan dozların toplamıdır. Kişilerin, denetim altındaki kaynaklar ve uygulamalardan dolayı bu sınırların üzerinde radyasyon dozuna maruz kalmalarına izin verilemez ve bu sınırlara tıbbi işinlamlar ve doğal radyasyon nedeniyle maruz kalınacak dozlar dahil edilemez.

a) Radyasyon görevlileri için etkin doz herhangi bir yılda 50 mSv'i, ardışık beş yılın ortalaması ise 20 mSv'i geçemez. El ayak veya deri için yıllık eşdeğer doz sınırı 500 mSv, göz merceği için 150 mSv'dir.

b) Toplum üyesi kişiler için etkin doz herhangi bir yılda 5 mSv'i, ardışık beş yılın ortalaması ise 1 mSv'i geçemez. El, ayak veya deri için yıllık eşdeğer doz sınırı 50 mSv, göz merceği için 15 mSv'dir.

c) 18 yaşından küçükler Tüzüğün 6. maddesine göre radyasyon uygulaması işinde çalıştırılmazlar. Bu Yönetmeliğin 15. maddesinin (b) bendinde belirtilen alanlarda, eğitim amaçlı olmak koşuluyla, eğitimleri radyasyon kaynaklarının kullanılmasını gerektiren 16-18 yaş arasındaki stajyerler ve öğrenciler için etkin doz, herhangi bir yılda 6 mSv'i geçemez. Ancak el, ayak veya deri için yıllık eşdeğer doz sınırı 150 mSv, göz merceği için 50 mSv'dir.

ICRP bu risk seviyelerine dayanarak, radyasyon çalışanları ve halk için bazı doz sınırlarını belirlemiştir. Radyasyona maruz kalan kişilerde herhangi bir vücut arazi ve aşırı bir genetik etki yaratması beklenmeyen bu doz sınırları Tablo 1.16'da özetlenmektedir. NRC Tarafından Çalışanlar için Verilen Doz Limitleri de Tablo 1.17'de verilmiştir.

**Tablo 1.16. Radyasyon Çalışanları ve Toplum Üyesi Kişiler için Doz Sınırları (39).**

Doz Sınırı		Radyasyon Çalışanları (mSv)	Halk (mSv)
Etkin Doz Sınırı	Ardışık 5 yılın ortalaması	20	1
	Herhangi bir yılda	50	5
Yıllık Organ Eşdeğer Doz Sınırı	Göz merceği	150	15
	Deri (cm <sup>2</sup> )	500	50
	Eller ve ayaklar	500	50
Hamile bir Radyasyon Çalışanının Karın Eşdeğer Dozu		Hamileliğin Bildirilmesinden sonra 2	-



**Tablo 1.17. NRC Tarafından Çalışanlar İçin Verilen Doz Limitleri (40, 41).**

İşinlenen Vücut Bölgesi	Maksimum Müsaade Edilen Doz mSv.yıl <sup>-1</sup>
Tüm Vücut Dozu	50
İç Organlar Dozu	500
Göz Lensleri	150
Ekstremiteler(El, Ayak) Dozu	500
Fetus dozu	5 / hamilelik süresince

Aynı yönetmelikte radyasyon alanları için verilen limitler ve çalışma koşulları ise 1.5.2'de verilmiştir:

### 1.5.2. Radyasyon Alanları

Radyasyon alanlarının sınıflandırılması:

**Madde 15** - Maruz kalınacak yıllık dozun 1 mSv değerini geçme olasılığı bulunduğu alanlar radyasyon alanı olarak nitelendirilir ve radyasyon alanları radyasyon düzeylerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

**a) Denetimli Alanlar:** Radyasyon görevlilerinin giriş ve çıkışlarının özel denetime, çalışmalarının radyasyon korunması bakımından özel kurallara bağlı olduğu ve görevi gereği radyasyon ile çalışan kişilerin ardışık beş yılın ortalama yıllık doz sınırlarının 3/10'undan fazla radyasyon dozuna maruz kalabilecekleri alanlardır.

Denetimli alanların girişlerinde ve bu alanlarda aşağıda belirtilen radyasyon uyarı levhaları bulunması zorunludur:

- 1) Radyasyon alanı olduğunu gösteren temel radyasyon simgeleri EK 3'de verilmiştir.
- 2) Radyasyona maruz kalma tehlikesinin büyüklüğünü ve özelliklerini anlaşılabilir şekilde göstermek üzere gerekli bilgi, simge ve renkleri taşıyan işaretler.
- 3) Denetimli alanlar içinde radyasyon ve bulaşma tehlikesi bulunan bölgelerde geçirilecek sürenin sınırlandırılması ile koruyucu giysi ve araçlar kullanılması gerekliliğini gösteren uyarı işaretleri.

**b) Gözetimli Alanlar:** Radyasyon görevlileri için yıllık doz sınırlarının 1/20'sinin aşılma olasılığı olup, 3/10'unun aşılması beklenmeyen, kişisel doz ölçümünü gerektirmeyen fakat çevresel radyasyonun izlenmesini gerektiren alanlardır.

Radyasyon alanlarının izlenmesi ise aynı yönetmeliğe göre şöyle belirtilmiştir.

**Madde 16** - Radyasyon alanlarının izlenmesinde uygun radyasyon ölçüm cihazları ve dozimetreler kullanılır. Radyasyon alanlarının radyasyon/radyoaktivite düzeyi ölçümleri TAEK tarafından belirtilen sıklık ve yöntemlere uygun olarak yapılır. Bu ölçümlerde kullanılan cihaz-

---

ların kalibrasyonları TAEK tarafından uygun görülen aralıklarla, TAEK'in İkincil Standart Dozimetre Laboratuvarı'nda yapılır.

Görevleri gereği radyasyona maruz kalan kişilerin çalışma koşulları gene Radyasyon Güvenliği Yönetmeliğine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

**Madde 20** - Çalışma Koşulu A: Yılda 6 mSv'den daha fazla etkin doza veya göz merceği, cilt, el ve ayaklar için yıllık eşdeğer doz sınırlarının 3/10'undan daha fazla doza maruz kalma olasılığı bulunan çalışma koşuludur.

Çalışma Koşulu B: Çalışma Koşulu A'da verilen değerleri aşmayacak şekilde radyasyon dozuna maruz kalma olasılığı bulunan çalışma koşuludur.

Kişisel dozimetre zorunluluğu ile ilgili bu yönetmelikte yer alan açıklama ise aşağıda belirtilmiştir:

**Madde 21** - Yıllık dozun izin verilen düzeyin 3/10'unu aşma olasılığı bulunan Çalışma Koşulu A durumunda görev yapan kişilerin, kişisel dozimetre kullanması zorunludur. TAEK tarafından belirlenen dönemlerde değerlendirilmek üzere bu dozimetreler TAEK'e gönderilir. Bu değerlendirmeler radyasyon güvenliği uzmanları tarafından değerlendirilir ve sonuçları ilgililere bildirilir. TAEK tarafından gerekli görüldüğü hallerde diğer dozimetrik yöntemler de kullanılır, yapılan hizmete ilişkin ücretler her yıl ücret listesine göre tahsil edilir.

Koruyucu giysi ve teçhizat ile ilgili açıklama ise Madde 22'de yer almıştır.

**Madde 22** - Yapılan işin niteliğine uygun koruyucu giysi ve donanım kullanılır.

### 1.5.3. Radyofarmasi Personelinin Radyasyona Maruz Kaldığı Yerler

**a) Radyofarmasi personelinin en çok radyasyona maruz kalması Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinin sağimleri sırasında olur.**

Mo-99/Tc-99m jeneratörü, radyofarmasötikler hazırlanmadan önceki kalibrasyon yöntemleri sırasında yoğun, koruyucusu olmayan sağım flakonlarını kullanırken, personelin kontaminasyonuna ve yüksek ekstremite dozuna maruz kalması gibi bir risk taşır. Radyasyon yükünü azaltmak için, sağım flakonu her zaman yaklaşık 20 cm forseps kullanılarak ve flakonla parmaklar arasındaki mesafeyi yaklaşık 15 cm'ye çıkararak taşınmalıdır.

Doz yükü, flakon koruyucusunu ters yüz ederek ve flakonu doz kalibratörü içine veya tekrar flakon koruyucusuna alarak yapılan bazı transferler sırasında azaltılabilir. Bu işlem sırasında parmakların ve ellerin maruz kalabileceği ekstremite dozlarını belirgin ölçüde azaltabilecek cihazlar vardır.

**b) Radyoaktif maddelerin birleştirilmesi, hazırlanması ve kalite kontrolü sırasında**

Radyofarmasi uzmanlarının görevlerinin önemli bir bölümünü, kitterin hazırlanması, kitler üzerinde uygulanan kalite kontrol işlemleri ve birim dozların hazırlanması oluşturur. Bu işlerin neredeyse tamamı kurşun kaplı L-koruyucularının arkasında yapılır. Sonuç olarak, radyofarmasistin tüm

---

vücudunun radyasyonla temas etme oranı, Nükleer Tıp teknoloğunun radyasyonla temas oranına benzerdir.

Radyasyondan korunma mesafesi prensibi, ekstremiteelerin radyasyona daha az maruz kalmasını sağlamak için kullanılmalıdır. Radyofarmasistler, radyoaktif maddelerin birleştirilmesi ve hazırlanması işlemlerini izlerken, enjektörleri ve flakonları tutmak için rutin olarak forseps kullanmaya başlamışlardır.

### **c) Radyasyondan korunmak için**

NRC tarafından radyofarmasötik kitlerin hazırlanması sırasında enjektör koruyucularının, radyofarmasötik flakonlar içinde flakon koruyucularının kullanılmasını zorunlu kılmıştır. Standart enjektör koruyucusu geliştirilmiş; koruyucusu olan bir flakondan doz çekerken elin radyasyona maruz kalma oranını azaltmak için, bir doz çekme enjektör koruyucusu tasarlanmıştır. Temel tasarımı, enjektör ve flakon ağzı arasında kelepçe görevi gören enjektör koruyucusuna eklenmiş 3 mm kalınlığında kurşunlu cam bir diskten oluşur. Bu, 360° görüş sağlar ve piyasada bulunan enjektörlerin çoğu bu tür enjektörlerdir. Farklı modelleri, Tc-99m'e maruz kalma oranını %98,4 ilâ %99,9 oranında azaltmaktadır. Bazen, bir Radyofarmasist, özellikle de her bir dozu, doz kalibratöründe kontrol ederek ve belki de aktivitesini tekrar ayarlayarak birden fazla doz çekeceği zaman, ağır ve hantal olduğu için doz çekme enjektörünün koruyucusunu kullanmamayı tercih eder. Ancak, kullanılması halinde maruz kalınan radyasyon dozu belirgin ölçüde düşmektedir ve doz çekme enjektörünün her zaman kullanılması şiddetle tavsiye edilmektedir.

### **1.5.4 Radyasyonun Deteksiyonu**

Radyoaktif ışınların ölçülmeleri için bunların madde ile etkileşmeleri gerekir. Radyoaktif ışınlar madde ile etkileşince kimyasal, fotokimyasal, iyonizasyon, fosforesans ve floresans gibi çeşitli olaylara sebep olur ve enerjilerini kaybederler. Bu özelliklerinden yararlanılmak suretiyle radyasyonun ölçülmesini ve deteksiyonunu sağlayan cihazlar yapılmıştır.

Deteksiyon: Gelen radyasyon etkisinin veya şiddetinin sayısal veya görüntüsel olarak değerlendirilmesidir. Nükleer Tıpta kullanılan deteksiyon sistemleri iki prensipten yararlanır. Bunlar iyonizasyon ve eksitasyon prensibine göre çalışan dedektörlerdir.

#### **1.5.4.1. Radyasyon Ölçme Sistemleri**

Radyasyon ölçme cihazlarının çalışma prensibi, radyasyonun madde içindeki iyonizasyon ve uyarma özelliklerine dayanır. Radyasyon ölçme cihazları, içinde etkileştikleri ortamlar ile bu etkileşmeleri ölçme ve gösterme sistemleri bakımından farklılık gösterir.

Radyasyon ölçme sistemleri, dedektör yapısına göre;

- a. Gaz dolu dedektörler,
- b. Yarı-iletken dedektörler
- c. Sintilasyon dedektörleri olmak üzere sınıflandırılırlar.

---

### **a) Gaz Dolu Dedektörler**

Radyasyonun gaz ortam içinde meydana getirdikleri iyonların toplanması ilkesine dayanır.

Gaz dolu dedektörler;

1. İyon odalı dedektörler,
2. Orantılı sayaçlar ve
3. Geiger-Mueller (G-M) dedektörleri olmak üzere üç farklı yapıdadır.

#### **1. İyon Odalı Dedektörler**

İyon odalı dedektörlerde gaz ortam genellikle atmosfer basıncında hava ile doludur. Hava dolu iyon odaları en çok gama ışınlarının ölçülmesinde kullanılır.

#### **2. Orantılı Sayaçlar**

Orantılı sayaçlar, iyon odalı dedektörlere göre daha yüksek gerilimde çalışan gaz dolu dedektörlerdir. Orantılı sayaçlar ile alfa ve beta ışınları ile birlikte daha çok düşük enerjili X ve gama ışınlarının ölçülmesi yapılmaktadır.

#### **3. G-M Dedektörleri**

1928 yılında Geiger ve Mueller tarafından bulunan en eski radyasyon dedektörüdür.

G-M dedektörleri enerji ayırımı yapmaması ve düşük enerjili X ve gama ışınlarına hassas olmamasına rağmen, düşük şiddetteki radyasyona duyarlı, dış etkilere dayanıklı olması ve düşük maliyetleri nedeniyle sağlık fiziği alanında yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **b) Yarı İletken Dedektörler**

1. Yüzey engelli dedektörler
2. Lityum sürüklenmeli dedektörler

olmak üzere iki farklı yapıdadır.

### **c) Siniilasyon Dedektörleri**

Bazı maddeler radyasyon ile etkileşmeleri sonucunda uyarılır ve görünür bölgede ışık fotonu yayarlar. Bu maddelere "sintilatör" denir. Sintilatörlerden yayılan ışığın şiddeti gelen radyasyonun sintilatöre bıraktığı enerji ile orantılıdır. Bu düşük şiddetteki ışığı algılamak ve elektrik akımı haline dönüştürmek için foto çoğaltıcı tüpler kullanılır.

---

#### 1.5.4.2. Doz Kalibratörleri

Doz kalibratörleri, radyofarmasötiklerin öngörülen aktivitelerinin hastalara doğru uygulanması, tanı ve tedavinin etkinliği, bu hastaların gereksiz ışınlanmalarını önlemek için kullanılan çok önemli cihazlardır. Radyoaktif maddelerin aktivite ölçümlerinde kullanılan doz kalibratörleri kuyu şeklinde tasarlanmış iyon odalarıdır. Bu odalar, gelen radyasyonun meydana getirdiği iyonizasyon sonucu oluşan akımı işleyerek kaynak aktivitesinin Curie (Ci) veya Becquerel (Bq) olarak okunmasını sağlar. Ancak iyon odalarının farklı tür ve enerjideki radyasyonlara karşı davranışları aynı değildir. Bu nedenle iyon akımını oluşturan voltajda bazı düzeltmeler yapılarak farklı izotopların ayırt edilebilmeleri sağlanır. Bunun için cihazın yapımı sırasında klinik uygulamalarda kullanılan izotoplarla aynı özellikte olan standart kaynaklardan yararlanır. Nükleer Tıp uygulamalarında hasta sağlığı açısından hatasız çalışması istenen doz kalibratörlerinin, aktiviteleri doğrulukla ölçebilmesi fabrikada yapılan ayarlamaların zamanla değişimine ve seçilen standart kaynaklarla gerçekleştirilen kalibrasyona bağlıdır.

NRC'ye göre doz kalibratörlerinin kalite kontrol testleri için aletin kurulması sırasında yapılan "geometri testi" dışında bazı standart ölçümlerin yapılması gerekmektedir. Uzun yarı ömürlü standart kaynaklarla gerçekleştirilen bu ölçümler, kararlılık, kesinlik, doğruluk ve doğrusalık ölçümleridir.

Kararlılık testinde, hergün çalışma öncesinde background ve standart kaynak okumaları yapılarak birbirini izleyen ölçümlerdeki kararlılık saptanır. Bu amaçla standart bir kaynak Tc-99m konumunda ölçülerek sonuçların ortalama değerden sapmasının  $\pm 5\%$  sınırları içinde kalması sağlanır. Diğer iki test ise, yine uzun yarı ömürlü standart kaynaklarla yapılan "kesinlik" ve "doğruluk" ölçümleridir. Her yıl tekrarlanması gereken bu testlerin kabul sınırları sırasıyla  $\pm 5\%$  ve  $\pm 10\%$  olarak verilmektedir.

Doz kalibratörlerinin tepkisinin gerçekten lineer olup olmadığını saptamak için her üç ayda bir belli bir aktivite bölgesinde "doğrusallık testi" yapılmalıdır. Bu test için NRC'nin önerdiği kaynak Tc-99m, en düşük ve en yüksek aktivite değerleri  $10\mu\text{Ci}$  (37 kBq) ile kullanılan en yüksek hasta dozu, kabul edilebilir hata ise  $\pm 5\%$  dir.

#### 1.5.5. Alan ve Personelin Aldığı Dozların İzlenmesi (Monitoring)

Nükleer Tıpta ışınlama şiddetinin düzeyini belirlemek ve sürekli kontrol altında tutmak için alan monitörleri kullanılır. Ortamda herhangi bir kontaminasyon olması durumunda radyasyon seviyesi izin verilen üzerine çıkarsa monitörün alarmı bu durumdan haberdar olmamızı sağlar. Başlıca iki tip doz izlemesi yapılır: Bunlardan biri alan izlemesi diğeri personel izlemesidir. Bu iki terim birlikte kullanıldığında daha yararlıdır. Alan izlemesi önleyici bir tedbir olup, o andaki radyasyon şiddetinin ölçümüdür. Personel izlemesi ise kişinin radyoaktif maddeler ile çalışması sırasında maruz kaldığı toplam dozun ölçülmesidir.

---

### 1.5.5.1. Alan Doz İzlemesi

Alan doz izlemesinde amaç yukarıda belirtildiği gibi belirli bir alandaki radyasyon ışınlama şiddetinin ölçülmesidir. Başlıca alan doz izlemesi tipleri kaynak, yüzey, hava, sıvı, çevre ve tehlike durumu doz izlemesidir.

Alan doz izlemesi sürekli, periodik ve gerektiği zaman olmak üzere üç farklı süreçte yapılır. Radyasyon tehlikesinin her an gelme olasılığı olan yerlerde sürekli doz izlemesi yapılır. Radyasyon kazalarının nispeten az olduğu yerlerde periodik kontroller yapılır. Bu durum, yapılacak doz izlemesinin periyodu ve kullanılan radyoaktif madde miktarı ile ilişkilidir. İlk yapılan doz izlemesinden sonra o alan için doz izleme programları planlanır. Günün koşullarına göre planlar güncellenir. Gerektiği zaman doz izleme işlemine; Dekontaminasyon çalışmaları sırasında radyoaktif atıkların zararsız hale getirilmesi, gelen radyoaktif madde ambalajlarının açılması esnasında uygulanan doz izleme işlemleri ve benzeri uygulamalar girer.

Tüm sağım, hazırlama ve radyofarmasötik hazırlama alanları  $0,1 \text{ mR.sa}^{-1}$  i saptayabilecek kadar hassas olan G-M sayıcılarıyla günlük olarak izlenmelidir.

Radyoaktif atık depolama alanları haftada bir kez izlenmelidir. Bu alanlar giderilebilir kontaminasyona karşı da test edilmelidir (kullanıma bağlı olarak günlük ve haftalık bazda). İncelemeler ve silme testleri, giriş-çıkışın sınırlanmadığı alanlarda rutin olarak yapılmalıdır.

### 1.5.5.2. Personel Doz İzlemesi

Radyofarmasi Laboratuvar personelinin radyoaktif maddelerle çalışırken maruz kaldığı radyasyon dozlarının ölçülmesi ve kaydedilmesi, giysilerin kontamine olup olmadıklarının belirlenmesi personel doz izlemesi olarak tanımlanır. Personel doz izlemesi ile ölçülen radyasyon dozu ya da ışınlama seviyelerinin Maksimum Müsaade Edilebilir Doz (MMD) sınırlarının neresinde kaldığı belirlenir.

Nükleer Tıp personeli genellikle dış ışınlamaya maruz kalır. İç ışınlama ise basit tedbirler ile önlenbilir. Radyofarmaside dış ışınlama, radyonükleer jeneratörlerinin sağlanması, sağılan aktivitenin doz kalibratöründe ölçülmesi, radyofarmasötiklerin hazırlanması, hasta dozajlarının hazırlanması ve radyoaktif atıkların toplanarak depo edilmesi sırasındaki uygulamalarda meydana gelir.

Dış ışınlamalardaki radyasyonun çoğu gama radyasyonudur. Ayrıca Tl-201 ve I-125 gibi radyonükleitlerden yayılan X-ışınları ve tedavi amaçlı I-131 uygulamaları sırasında beta ve gama ışınları da personelin aldığı radyasyon dozuna katkıda bulunur. Işınlama şiddetlerini minimize etmek için As Low As Reasonably Achievable (ALARA) prensiplerini uygulamak gerekir. Radyasyon korunması için bir takım donanımlar kullanmak faydalıdır. Bunlar uzun kollu laboratuvar kaskaçları, kurşun alaşımlı cam gözlükler, tek kullanımlık eldivenler, kurşun kaplı çöp kovaları, tungsten enjektör muhafazaları, pens, maşa vb.dir. Radyoaktif maddelerle çalışmalar sırasında bu aletleri kullanmak şüphesiz korunma sağlamaktadır. Fakat yeterli değildir. Radyasyonla çalışanlara doz izlemesi yapılması gereklidir. Radyofarmasi çalışanlarına düzenli aralıklarla tüm vücut doz izlemesi yapılmalıdır.

---

### 1.5.5.3. İzleme Metodları

Personelin radyasyona maruz kalması ile ilgili izleme tüm vücut ve el olmak üzere iki kısımda yapılır.

#### a) Tüm Vücut Doz İzlemesi

- a) **Film badge metodu;** Özel koruyucu içine yerleştirilmiş röntgen filmidir.
- b) **TLD dozimetreleri;** Termolüminesans dozimetrelerdir.
- c) **Cep dozimetreleri;** Dolma kalem büyüklüğünde olup, iyon odalıdır.
- d) **Personel alarm monitörleri;** Alarm seviyesi ayarlanabilir bir radyasyon monitörüdür.

b) El Dozu İzleme:

- a) **TLD yüzük dozimetreler;** El parmaklarına takılır.
- b) **Film badge dozimetresi;** El bileğine takılır.
- c) **Cep dozimetreleri;** El bileğine takılır.

Öte yandan, dozimetrelerin yerleştirilmesi önemli bir konudur. Tam vücut dozimetreleri ve diğer dozimetreler en yüksek dozu alması beklenen noktanın yakınına yerleştirilmelidir. Eğer her yer radyasyona eşit derecede maruz kalmıyorsa dozimetrelerin yakaya takılması düşünülebilir. Kurşun bariyer kullanılıyorsa, dozimetre siperin dışına ve kaplamadığı bir alana yerleştirilmelidir.

Ekstremiteleri izlemek için yüzük dozimetre kullanılırsa, yüzük en yüksek doza maruz kalabilecek ele takılmalıdır. Yüzük, hassas alanı radyasyona maruz kalan yüzeye bakacak şekilde her zaman aynı parmağa takılmalıdır. Yüzük her zaman eldiven içine giyilmelidir.

Aşağıda Radyofarmasi Laboratuvar uygulamalarında en sık kullanılan dozimetreler hakkında kısa bilgi verilmiştir:

#### a) Film Badge Dozimetreler

Bu tür dozimetreler hastane ve kliniklerde radyasyon ile çalışan personel tarafından kullanılır. TAEK'e müracaat edilerek film badge dozimetresi sağlanabilir. Dozimetreler, laboratuvar giysileri üzerine takılır. Filmler her üç ayda bir yenisi ile değiştirilir. Değerlendirilen film sonuçları resmi yazı ile ilgili kuruma iletilir.

Bu tip dozimetrelerde filmin etrafını film taşıyıcısı sarar. X-ışını filmini taşıyan sert plastikten yapılmış bir kaptır. Taşıyıcının önünde açık bir penceresi vardır. İçinde üç farklı kalınlıkta plastik ve iki metal filtre vardır. Bu metal filtrelerin biri alüminyum, diğeri kurşundur. Filtreler zayıf enerjili beta ışınlarını, kuvvetli beta ışınlarını, düşük enerjili fotonları ve yüksek enerjili fotonları ayırmak için kullanılır. Üzerinde radyasyon dozlarını okumak ve ayırmak için altı farklı alan vardır.

Bu dozimetrelerde kullanılan film, dış filmlerine benzer. Filmin her iki yanı 12 µm kalınlığında fotoğraf emülsiyonu ile kaplı olup selüloz asetattan yapılmıştır. Filmin iki yanı farklı duyarlılıkta

---

emülsiyonla kaplıdır. Toplam kalınlık 0.2 mm'dir. Fotoğrafik emülsiyon, 0.2-2 µm kristal boyutlarında AgBr içerir.

Film badge dozimetrelerin prensibi Gama ya da X-ışını fotonları AgBr kristali üzerinde yer alan valans bandına düşerek fotoelektrik etki yaratır. Valans bandı elektronları iletkenlik bandına çıkarır ve oradan serbest hale geçerler. Serbest hale geçen elektronlar yasak bantta tuzaklanırlar ve bu olay sonunda gümüş iyonları açığa çıkar.

Radyasyona maruz kalan dozimetre filmleri 20°C'de banyo edilir. Filmin yıkanma ve fiksasyonunu takiben okunmasına geçilir. Film üzerindeki grileşme derecesi ya da yoğunluk, kullanıcısının aldığı radyasyon ile doğrudan ilişkilidir. Film taşıyıcısındaki filtreler ise radyasyonun cinsini belirlemeye yarar.

Film üzerindeki kararım derecesi yani yoğunluk dozimetre cihazı ile tayin edilir. Dansitometreye önceden okutarak çizilen kalibrasyon eğrisinden film değertendirmesi yapılır.

### **b) Termoluminesans Dozimetreler (TLD)**

Diğer bir kişisel izleme yolu, dikdörtgen taşıyıcılar, cep dozimetreleri, yüzük dozimetreleri veya gözlük dozimetreleri içine konulan ve genellikle LiF<sub>3</sub> yapısında küçük, kristal çiplerden oluşan termoluminesans dozimetrelerdir. Radyasyona maruz kalma, fosfor atomu elektronlarını iyonize eder, birçoğu fosfora eklenen safsızlık atomlarında tutulur. Tutulan elektronlar, TLD işleme başlayana kadar yüksek enerji durumunda kalırlar. TLD 250 °C' ye kadar ısıtılır; bu, elektronların kaçmasına ve daha düşük enerji durumuna gelmelerine sebep olur ve enerjini ışık fotonları olarak serbest bırakır. Yoğunluk, TLD'de absorbe edilen radyasyonla doğru orantılıdır. Işık, mR veya R'da doğrudan kalibre edilen dijital bir okuma cihazı, ısıtıcı ve bir foto çoğaltıcı tüpten oluşan TLD okuyucusuyla ölçülür.

TLD kristali 400 °C'ye kadar ısıtıldıktan (tavlama) sonra tekrar kullanılabilen bir kristaldir. Radyasyona karşı hassasiyetini kaybetmeden 1000 kereden fazla tekrar kullanılabilir. TLD'ler, film dozimetrelere göre daha kullanışlıdır ve küçük çipler el (bilek), parmak ve vücut doz ölçümünde kullanılmaktadır. Çiplerden birinin filtreyle kısmen kaplanması beta radyasyonunun da ölçülmesini sağlar.

### **1.5.6. Çalışanların Radyasyondan Korunması**

Tıbbi alanlarda görevi gereği radyasyona maruz kalan kişilerin, radyasyon dozu ölçen cihazlarla ciddi ve sürekli bir şekilde kontrol edilmeleri gerekir.

Solunum, sindirim ve derideki çizik veya yaralar vasıtasıyla vücuda alınarak bir iç radyasyon tehlikesi yaratabilecek radyoizotoplara karşı bu tür personele ortamın tehlike durumuna göre, solunum cihazlı özel giysiler veya maskeler sağlanmalıdır.

Radyasyon çalışanlarının bir dış radyasyon tehlikesinden korumak için, genel olarak, dikkat edilmesi gerekli olan üç kural vardır: a) Kaynak yanında gereğinden fazla süre ile kalmamak, b) Mümkün olduğunca kaynağa uzak bir mesafede çalışmak ve c) Kaynak ile çalışan personel arasına engelleyici bir zırh matzemesi koymak.



---

**a) Kaynak Yakınında Harcanan Zaman:** Radyoaktif kaynağın yakınında ne kadar az zaman geçirilirse o kadar az doza maruz kalınır. Belli bir zaman içerisinde bir radyoaktif kaynaktan maruz kalınacak doz

$$\text{Doz} = (\text{Doz Şiddeti}) \times (\text{Zaman}) \quad (\text{Eşitlik 1})$$

ilişkisi ile hesaplanır.

Bunun anlamı, maruz kalınacak doz miktarının, kaynağın yanında geçirilecek süre arttıkça artacağı ve bu süre azaldıkça da azalacağıdır.

**b) Kaynağa Olan Mesafe:** Radyasyon kaynağından uzaklaştıkça, maruz kalınabilecek doz miktarı azaltılabilir. Radyasyon, kaynağından uzaklaştıkça çevreye yayılır ve şiddetini kaybeder.

Bir radyasyon kaynağından belli bir uzaklıkta iken maruz kalınabilecek doz miktarı

$$D_r = D_o (r_o/r)^2 \quad (\text{Eşitlik 2})$$

ilişkisi ile hesaplanır. Burada,  $r_o=1\text{m}$ ,  $r$  kaynağa olan herhangi bir uzaklık (metre cinsinden),  $D_o$  kaynaktan 1m uzaklıktaki ve  $D_r$  ise kaynaktan ( $r$ ) uzaklıktaki doz miktarlarıdır.

Bu formül radyasyon kaynağından uzaklaştıkça maruz kalınacak radyasyon dozunun azaltılabileceğini ifade eder.

**c) Zırhlama :** Radyasyon dozunun azaltan diğer bir yöntem, radyasyon kaynağı ile kişi arasında bir engel konulmasıdır. Bu engeli oluşturan malzeme zırh olarak adlandırılır. Genel olarak, yüksek yoğunluklu maddelerden yapılmış malzemeler özellikle X ve gama ışınlarına karşı etkili bir korunma sağlarlar.

Uranyum metali, X ve gama ışınları için en etkili zırh malzemesidir. Tungsten çok iyi, kurşun iyi, çelik ise kabul edilebilir bir zırh malzemesidir. Beton, bu malzemeler kadar iyi olmasa da maliyetinin ucuzluğu ve yapımının kolay olmasından dolayı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kalın bir beton duvar yeterince kalın yapılmış ise, ince bir uranyum veya kurşun duvar kadar etkili olabilir.

### 1.5.7. Radyoaktif Kontaminasyon

Radyoaktif bulaşmaları temizleme talimatları, radyoaktif maddelerin kullanıldığı alanlara asılmalıdır. Ayrıca, en azından aşağıdakileri içeren bir dekontaminasyon kiti; koruyucu eldivenler, sıvı ve köpük halinde dekontaminasyon çözeltileri, forseps, kurutma kağıdı, tek kullanımlık tamponlar ve plastik torbaları bulundurulmalıdır.

1 mCi Tc-99m gibi küçük bulaşmalar minimal risk yaratır. Bu tür radyoaktif bulaşmaların olması halinde, aşağıdaki önlemler alınmalıdır:

İlgili alanlarda çalışanlara haber verilmesi, alana erişimin sınırlanması ve radyofarmasist veya radyasyon koruma sorumlusu (RKS) ile temas kurulması, kurutma kağıdı veya tek kullanımlık tamponlar kullanarak radyoaktif kontaminasyonun yayılmasının önlenmesi, forsepslerin mümkünse eldivenlerin takılmasından sonra kurutma kağıdıyla temizlenmesi, dışardan merkeze doğru hareket ederek, dekontaminasyon çözeltisi veya temizleme çözeltisi ve su kullanılması, tüm temizlik malzemelerinin radyoaktif azalmasının sağlanması için radyoaktif atık torbalarına konulması gerekmektedir. Kontamine alanlara giriş-çıkış kontrol altına alınmalıdır.

Giderilebilir bir aktivite kalmamasını sağlamak için silme testi uygulanması ve kontaminasyon monitörü kullanarak alanın izlenmesi, el, ayakkabı ve giysileri izleyerek personel kontaminasyonu kontrol edilmelidir.

Örneğin, 1.0 mCi Tc-99m' den (37 MBq) daha yüksek aktivitelerden veya I-131 kaynağı içeren büyük bulaşmalar radyasyona maruz kalma açısından daha belirgin bir risk taşımaktadır. Bu tip bulaşmalar için, aşağıdaki işlemler yapılmalıdır.

Alanda çalışan kişiler durum hakkında bilgilendirilmeli, derhal radyofarmasist ve RKS'na haber verilmelidir.

Yetkili temizlik personeli tarafından kurutma kağıdı veya tek kullanımlık tamponlar kullanarak yayılma önlenmelidir. Mümkünse kaynak, koruyucuyla kapatılmalıdır. Daha önce belirtildiği gibi dışarıdan içeri doğru temizlenmelidir.

Kontamine alanı terk etmeden önce ayakkabılar dahil tüm kontamine kıyafetler çıkarılmalı ve radyoaktif azalmanın sağlanması için bekletilmelidir.

Radyoizotop laboratuvarında ve diğer kullanılan yerlerde çeşitli yüzeyler üzerindeki radyoaktif madde miktarları Tablo 1.18'de belirtilen yüzey kontaminasyon sınırlarını aşmamalıdır. Yüzey kontaminasyon sınırını aşarsa kontaminasyonu izole etmek ya da uzaklaştırmak şeklinde önlemler alınmalıdır.

**Tablo 1.18. Yüzey Kontaminasyon Limiteri (23).**

Radyoaktif Madde	Çalışma Alanları ve Araçları		Çalışanlar	
	Kontrollü alan (Bq.cm <sup>-2</sup> )	Denetimli ve diğer alan (Bq.cm <sup>-2</sup> )	Önlük (Bq.cm <sup>-2</sup> )	Cilt (Bq.cm <sup>-2</sup> )
Radyofoksisite Sınıf 1'deki radyonüklitler	4	0.4	0.4	0.2
Diğer radyonüklitler	40	4	4	2

---

## 1.6. RADYOAKTİF ATIKLARIN YÖNETİMİ

### 1.6.1. Atıkların İmhası

Radyoaktif, biyolojik ve kimyasal niteliğe sahip atıkların yok edilmesine özen gösterilmelidir. Ulusal düzenlemeler kullanılacak atık yoketme yöntemlerini ayrıntılı bir şekilde belirleyebilir. Uluslararası örgütlerin bazı öneri ve yönlendirmelerine de başvurulabilir. Hastanelerin atıklarla ilgili yerel makamlarla bağlantıyı koparmaması ve imha yolunun tamamının, radyoaktif atığı yoketme için serbest bırakan sorumlu kişi tarafından bilinmesi en önemli konulardır.

Kullanılan enjektörler, idrar veya kan örnekleri gibi klinik birimlerden çıkan atıklar ve radyofarmasötiklerin üretilmesi veya hazırlanması sırasında oluşan atıklar tekrar laboratuvarlara getirilmemelidir.

Hastanelerdeki radyoaktif atıkların yarılanma ömürleri, miktarları ve türleri, çok daha karmaşık bir yöntem olan 'derişik hale getir ve sakla' yöntemi yerine 'bozunma için bekletme' ilk adımından sonra 'sulandır ve dağıt' yönteminin kullanılmasını genellikle mümkün kılar.

Özel İşlem Gerektirmeyen Radyoaktif Atıklara İlişkin Yönetmelik kapsamına yarılanma süreleri 100 günden düşük olan radyoaktif maddelerin tıp, endüstri ve araştırma gibi alanlarda kullanılmaları sonucu oluşan katı, sıvı ve buhar halindeki radyoaktif atıkların kullanıcı tarafından biriktirilmesi ve bu atıkların çevreye verilmesi ile ilgili sınırlar ve koşullar vardır. Günlük katı atıklar için, ayrı bir ayak pedallı, zırlı ve radyoaktif işareti olan kap gerekmektedir. Kapın büyüklüğü ihtiyaca göre belirlenir. Bu kapların içine plastik torba konular ve dolunca etiketlenerek katı atık bekletme yerine üzeri etiketlenerek konular. Bu plastik torbanın dış yüzeyindeki okuma 5  $\mu\text{Sv}\cdot\text{sa}^{-1}$  değeri okununca 150  $\mu$  kalınlığında kırmızı torbalara konularak her iki yüzeyine görülebilecek büyüklükte uluslararası klinik atıklar amblemi konular. Bu atıklar evsel atıklardan ayrı olarak tıbbi atık olarak değerlendirilir. Sıvı atıklar ise, 11inci maddede verilen sınırlar çerçevesinde T-dirsek olmayan bir lavabo atık sistemine bırakılır. Bu bırakma sırasında sıvı atıklar en az 10 katı kadar su ile seyreltilir. Bu lavabo üzerinde uluslararası radyoaktif atık işareti bulunur ve bu lavaboda radyoaktif olmayan işlemler yürütülmez. Atık sistemine bırakılacak radyoaktif sıvılar su içinde çözünebilir olmalıdır. İçinde katı madde ve tortu bulunuyorsa filtre işlemi yapılır ve bu filtre katı atık işlemi görür. Gaz halindeki maddelerle yürütülen çalışmalar çeker ocaklarda yapılır. Bu yönetmeliğin 11inci maddesinde sınırları belirtilen gaz halindeki atıkların bırakılma noktaları diğer bacalarla ilişkili olamaz ve baca çıkışına filtre takılma zorunluluğu vardır. Madde 11'de bu yönetmeliğin ekinde verilen Annual Limits of Intake (ALI<sub>min</sub>) değerlerinin (Bkz. EK 5) karşılığında verilen %0.05'i kadar aktivite içeren katı, sıvı ve gaz halindeki radyoaktif atıklar yönetmelikteki diğer maddeleri sağlaması koşulu ile çevreye verilebilir. Kapalı kaynaklar hiçbir şekilde çevreye verilemez. Bu kaynaklara uygulanacak işlemler için TAEK'e başvurulma zorunluluğu vardır.

Özel işlem gerektirmeyen açık radyoaktif atıkların yok edilmesi diğer kaynaklardan incelendiğinde, birbirlerinden çok farklı değillerdir. Genellikle,

### 1. Depoda bozunum

### 2. Kanalizasyon sistemine bırakma

### 3. Yetkili alıcıya transfer (ticari bölge atık tesisleri)

4. NRC tarafından onaylanan diğer boşalma yöntemleri (örneğin radyoaktif gazların indirgenmesi ve atmosfere bırakılması) şeklindedir.

#### 1.6.1.1. Depoda Bozunma

65 günden az yarı ömürlü radyonüklitler bu yöntemle yok edilir. Bu atıklar, asgari 10 yarı ömürlü bozunma için bırakılır ve sonra incelenir. Eğer atıktaki radyoaktivite doğal radyoaktiviteden fark edilemiyorsa, bütün radyasyon etiketleri çıkarıldıktan sonra normal çöpe atılarak yok edilir. Bu yöntem Tc-99m, I-131, Tl-201, In-111 ve Ga-67 gibi kısa ömürlü radyonüklitler için çok uygundur. Radyoaktivite, her radyonüklidin zamanında uygun yok edilmesi için yarı ömre göre ayrı ayrı saklanır. Yeterli hacme sahip olan laboratuvarlarda, radyoaktif atıklar, yarı ömürleri benzer olan izotopları gruplanarak saklanır. Yaygın olarak kullanılan izotopların nasıl gruplanabileceği Tablo 1.19'da gösterilmiştir.

**Tablo 1.19. Yaygın Olarak Kullanılan İzotopların Gruplanması (38).**

Radyonüklit	Yarı Ömür	Bozunma Süresi
Tc-99m	6 saat	3 gün
Tl-201		
Ga-67	13 ile 78 saat	33 gün
I-123		
In-111		
Xe-133	5-8 gün	80 gün
I-131		
P-32		
Cr-51	14 ile 60 gün	2 yıl
I-125		
Sr-89		

#### 1.6.1.2. Kanalizasyon Sistemine Bırakma

NRC, ortaya çıkan radyoaktif maddenin suda dağılması veya çözülmesi için kanalizasyon sistemine bırakılmasına izin vermektedir. Aylık olarak bırakılan miktar, 10 Code of Federal Regulations (CFR) Bölüm 20'de belirtilen azami sınırları aşmamalıdır. Atıklar suyun akış hızına bağlıdır fakat C-14 için 5 Ci (185 GBq), H-3 için 1 Ci (37 GBq) ve diğer bütün radyonüklitler için 1 Ci (37 GBq) ile sınırlandırılmıştır. Tıbbi tanı ya da radyoaktif maddelerde tedavide ortaya çıkan biyolojik insan atıkları bu sınırlamalardan muafdir. Fakat (idrar veya dışkıyla kirlenmiş pet, çocuk

---

bezleri vs. gibi) biyolojik insan atıkları ile kirlenen maddeler, bu sınırlamalardan muaf tutulmazlar. Radyoaktif atıkların bu yöntemini takip etmek için kurumdaki kanalizasyon suyunun akışı ve radyonüklit kullanıcı sayısı belirlenmelidir. Böylece her kişisel kullanıcı için sorun olan radyonüklidin kanalizasyona boşaltılması amacıyla limit belirlenir.

#### **1.6.1.3. Yetkili Alıcıya Transfer**

Yetkili alıcıya transfer, uzun ömürlü radyonüklit için kabul edilir ve genellikle onaylanmış alan veya tesislerde gömecek olan veya yakacak olan yetkili ticari firmalara radyoaktif atıkların transferi anlamına gelir.

Her radyoaktif madde yüklemesi, isimleri, adresleri ve atıkları gönderenin ve atıkları toplayanların telefon numaraları ve radyonüklitlerin tanımını, hacmini ve toplam radyoaktivitesini içeren yükleme manifestosuyla yapılmalıdır. Manifesto, yüklemenin Taşıma Yönetmeliğine göre uygun şekilde sınıflandırıldığını, ambalajlandığını, işaretlendiğini ve etiketlendiğini belgelendirmektedir.

Mo99/Tc-99m jeneratör kolonları normal çöp atıkları için doğal radyoaktivite vermelerine rağmen, atık gibi değerlendirilmeden üreticiler tarafından geri alınarak çeşitli işlemlerden sonra tekrar kullanıma sunulur. Genelde jeneratörlerin yenisi teslim edildiğinde eskisi üreticiler tarafından alınır. Tc-99m jeneratörleri tercihen kurşun kaplarında en az iki ile üç ay arasında saklanmalı, laboratuvarlardan çıkarılarak atık odalarında tutulmalıdır.

#### **1.6.1.4. Diğer Yoketme Yöntemleri**

Lisans sahibi, yetkili düzenleyici birimin onayını alarak yukarıda bahsedilenlerin dışında ayrı bir radyoaktif yoketme yöntemi uygulayabilir. Bu tür yoketme yöntemlerinin tesislere ve insanlara yakın olan çevreye etkisi, onay alınmazsa ağır olur. Radyoaktif madde içeren hayvan leşlerinin yakılmasına bu yöntemle izin verilebilir. Xe-133 ve Xe-127 gibi radyoaktif gazlar da NRC sınırlarını aşmayan atmosfer tabakasına azami izin verilen yoğunluğa kadar bu yöntemle bırakılır. Sıvı sintilasyon sayımı veya hayvan dokusu için kullanılan ortamın her gramında 0.05  $\mu\text{Ci}$  (1.85 kBq)'e eşit ya da az C-14 veya H-3 içeren radyoaktif atıklar, radyoaktif olmayan atıklarla birlikte boşaltılabilir.

Kayıtlar, saklama tarihine ve atık yok etme kütük defterindeki aktivite miktarı ve türüne göre yapılmalıdır. Saklanan ambalajlar ilgili bilgilere göre etiketlenir. yoketme tarihi ve atılan aktif madde miktarı da kütük defterine işlenmelidir.

#### **1.6.1.5. Biyolojik Atıkların Yok Edilmesi**

Çevre Koruma Ajansı (EPA) hastanelerden kaynaklanan enfekte atıkların ve biyolojik vücut sıvılarının yok edilmesi kurallarını düzenlemektedir. Bütün biyolojik atıklar yakılarak yok edilmelidir. Doktor muayenehaneleri gibi küçük yerler belirlenen zamanda azami 34 kg'a kadar biyolojik atık biriktirebilirler. Daha büyük kurumlar için böyle bir limit yoktur. Hiçbir şekilde biyolojik atıklar 35 günden fazla depolanamaz. Yine de radyasyon güvenliği açısından radyoaktif biyolojik atıklar 35 günden fazla süreyle depolanmamalıdır. Uygun önlemler alınarak, örneğin ü-

---

zerlerine dezenfektan spreyi sıkılarak, dondurma ve bakteri yayılımı ile kötü kokuyu önleyecek şekilde sıkıca ambalajlanarak konteynere verilebilir. Hayvan leşlerinin nihai olarak imha edilmeden önce saklanması için derin dondurucu şekilde saklama tesisleri gerekebilir.

### **1.6.2. Atıkları Yok Etme Sistemleri**

Atıklar, cinslerine, serilerine, karakteristik özelliklerine göre ayrılırlar. Bu ayırma işlemi yapılırken,

- Atık tiplerine : Katı (biyolojik materyal dahil), sıvı, gaz oluşları
- Söz konusu radyonüklitlerin niteliğine göre: fiziksel özellikleri ve radyotoksisite grubu göz önüne alınmalıdır.
- Atılma olasılığı olan, katı ve sıvı atıklar için üç olasılık vardır:
  - Yürürlükteki yönetmeliklere uygun olarak aktivitesi, verilen değerlerin altında olanlar diğer atıklarla beraber,
  - Yürürlükteki yönetmeliklere uygun olarak aktivitesi verilen değerlerin altına düşünceye kadar atık deposunda bekletilen kısa yarı ömürlü radyoaktif maddeler (genel olarak yarı ömrü 100 günden az olanlar) 10 yarı ömür bekletilerek aktivitenin pratik olarak yok sayıldığı seviyeye düşürülür. Atık deposu güvenlik ve koruma gibi özellikleri göstermek zorundadır (Özellikle en az 20 m<sup>2</sup> alanı, kilitli ve radyasyon işaretleri olan ve uygun biriktirme kapları bulunan katı ve sıvı radyoaktif atıkların ayrıldığı bölüm).
  - Uzun yarı ömürlü radyoaktif maddeler yetkili kuruluşlar tarafından alınmalıdır.

Bütün atıklar ölçüm yapılmadan kesinlikle atılmamalıdır. Atıkların atıldığı tarih ve aktivitesi deftere kaydedilmelidir. Alınan ve atılan radyonüklitler arasında bir eşitlik olmalıdır.

#### **1.6.2.1. Katı Atıklar**

Radyoaktif veya radyoaktif olasılığı olan katı atıklar pedallı ve radyoaktif işareti bulunan özel atık kutularına konulmalıdır.

Bu atık kutuları, radyonüklitlerin yarı ömürlerine göre güçlü bir kağıt ya da polivinil bir torbaya konulmalıdır. Bu torbalar iki kez kenarlarından katlanmalıdır. Dolduktan sonra torba bağlanmalıdır. Torbalar özenli bir şekilde etiketlenmelidir. Bu etiketlerdeki bilgiler atıkların cinsi, içindeki radyoaktif maddelerin adı, saklama tarihi ve tahmini bekleme süresini içermelidir. Katı atıklara aşağıda belirtilen kurallar uygulanmalıdır:

- Biyolojik katı atıklara (dışkılar, anatomik parçalar) aynı şekilde klasik atık kuralları uygulanmalıdır.
- Kesici ve delici tip atıklar ayrı kaplarda saklanmalıdır.

---

- Yönetmeliğe göre, çok düşük aktiviteli (1000 cps'den az aktivitesi olan) ve şartları aşağıda belirtilen atıklar adi atıklarla birlikte atılabilir.

- Kütsel aktivitesi 100 kBq.kg<sup>-1</sup> den az olmalıdır, Günlük toplam olarak aşağıda belirtilen aktiviteler atılabilir:

Eğer radyoaktif maddelerin radyotoksitesisi çok yüksekse, günlük atılacak total doz 5kBq'den az olmalıdır (Grup 1, Nükleer tıpta kullanılmayan).

Eğer radyoaktif maddelerin radyotoksitesisi yüksekse, günlük atılacak total doz 50 kBq'den az olmalıdır (Grup 2, örneğin I-125, I-131).

Şayet radyoaktif maddelerin radyotoksitesisi çok yüksek değilse, günlük atılacak total doz 500 kBq'den az olmalıdır (Grup 3, örneğin P-32, Co-57, Co-58, Ga-67, Y-90).

Eğer radyoaktif maddelerin radyotoksitesisi düşükse, günlük atılacak total doz 5 MBq'den az olmalıdır (Grup 4, örneğin Tc-99m, Tl-201).

Bu aktivite değerlerin dışındaki atıklar depolanmalıdır.

Kısa yarı ömürlü radyoizotopları içeren katı atıklar bozunma tamamlanincaya kadar bekletilmelidir. Kapatıldıktan sonra etiketlenmiş torbalar atık depolarında bekletilmelidir. Radyoaktif bozunma tamamlandıktan sonra radyoaktif olmayan atıklarla beraber atılırlar.

Uzun yarı ömürlü radyoizotoplarla kirlenen katı atıklar yetkili kuruluşlar tarafından işleme alınincaya kadar benzer koşullarda bekletilmelidir.

#### **1.6.2.2. Sıvı atıklar**

Çok düşük hacimli sıvı atık içeren şişeler katı atık sayılırlar.

Özel işleme tabi olan sıvı atıklar dışında kalanlara üç yöntem uygulanmalıdır:

1-Yürürlükteki yönetmeliğe göre doğrudan atık işleme aşağıdaki koşullara bağlıdır

- Eğer radyoaktif maddelerin radyotoksitesisi çok yüksekse, günlük atılacak total doz 5 kBq'den az olmalıdır (Grup 1 : Nükleer tıpta kullanılmayanlar).

- Eğer radyoaktif maddelerin radyotoksitesisi yüksekse, günlük atılacak total doz 50 kBq'den az olmalıdır (Grup 2, örneğin I-125, I-131).

- Eğer radyoaktif maddelerin radyotoksitesisi yüksek değilse, günlük atılacak total doz 500 kBq'den az olmalıdır (Grup:3, örneğin P-32, Co-57, Co-58, Ga-67, Y-90).

- Radyoaktif maddelerin radyotoksitesisi düşükse, günlük atılacak total doz 5 MBq' den az olmalıdır (Grup: 4, örneğin Tc-99m, Tl-201 ).

- Yıllık toplam atık miktarı 37 GBq'den az olmalıdır, 24 saat içerisinde kanalizasyona verilen aktivite miktarı haftada 40 saat çalışan radyasyon işçisi için kabul edilebilir limiti geçemez. BÜ-

---

tün radyoaktif maddeler için bu miktarlar, yazılı olarak açık bir şekilde gösterilir. Tahliye yollarındaki bu doğrudan atma bazı koşulları sağlamalıdır.

- Atığa ayrılmış evyeli tahliye boruları kurumun ana kolektörüne doğrudan bağlı olmalıdır.
- Çözölemeyen radyoaktif maddeler tahliye borularından atılmamalı, filtre edilmeli katı radyoaktif atıklar gibi kabul edilmelidir.
- Çözeltilerin pH'sı, sudaki yüksek seviyedeki çözölebilmeyi sağlayabilecek şekilde ayarlanmalıdır.

2-Yüksek aktiviteli atıkların kanalizasyonlara kontrollü verilmesi gerekir. Bu işlem iki şekilde yapılabilir:

- a) Atıkların süresini zamana yayarak (bu yayma ölçekli bir varil kullanılarak elde edilebilir).
- b) Kısa yarı ömürlü radyoizotopları içeren çözeltilerin bozunma için depolamadan sonra, farklı atık sistemlerine uygulanmalıdır.

Depolama, su geçirmez, kırılmaz maddeden üretilmiş varillerde saklanır. Sıkıca kapatılır ve üzeri etiketlenir. Radyoaktivite işareti yapıştırılır. Bu variller önceden hazırlanmış atık odasına konmalıdır.

7 Bq.lit<sup>-1</sup>'den az aktiviteler doğrudan debisi en az 5 m<sup>3</sup>.sn<sup>-1</sup> olan bir kanalizasyon sistemine doğrudan verilebilir.

3-Uzun yarı ömürlü izotopların sulu çözeltilerinin atığı daha önce belirtilen koşullarda gerçekleştirilir ve ilgili kurum tarafından üstlenir.

### 1.6.2.3. Gaz Atıklar

Gazlar tek tahliyeli, yeterince yüksek bir bacadan atılmalıdır. Baca bütün dönüşümlerden kaçınacak şekilde düzenlenmiş ve aktivitenin kaydedilmesine izin veren düzenekle donatılmış olmalıdır.

Radyoaktif gaz ve aerosollerin yoğunlaşması nedeniyle oluşan gaz atıklar için tahliye noktası halk için kabul edilen dozdan daha yüksek konsantrasyonlarda olmamalıdır, yani atmosfer için belirlenen konsantrasyon limitlerini aşmamalıdır.

Bir başka atık sınıflandırma yöntemi olan atıkların genel karakterlerine göre sınıflandırılması ile ilgili bilgiler Tablo 1.20'de verilmiştir.



**Tablo 1.20. Genel Karakterlerine Göre Atıkların Sınıflandırılması (48)**

Atık Sınıfı	Önemli Özellikleri
I. Yüksek seviyeli, uzun yarı ömürlü	Yüksek $\beta/\gamma$ yayınlanması, önemli $\alpha$ yayınlanması, yüksek radyotoksinite yüksek ısı çıkışı
II . Orta seviyeli, uzun yarı ömürlü	Orta $\beta/\gamma$ yayınlanması, önemli $\alpha$ yayınlanması, orta radyotoksinite, düşük ısı çıkışı
III. Düşük seviye, kısa yarı ömür	Orta $\beta/\gamma$ yayınlanması, önemsiz $\alpha$ yayınlanması, düşük/orta radyotoksinite, önemsiz ısı çıkışı
IV. Orta seviye, kısa yarı ömür	Orta $\beta/\gamma$ yayınlanması, önemsiz $\alpha$ yayınlanması, orta radyotoksinite, düşük ısı çıkışı
V. Düşük seviye, kısa yarı ömür	Düşük $\beta/\gamma$ yayınlanması, önemsiz $\alpha$ yayınlanması, düşük radyotoksinite, önemsiz ısı çıkışı

**Radyoaktif işlemede genel olarak kabul edilen radyasyon güvenliği şartlarında dikkate alınması gereken hususlar.**

1. Kritik gruptaki herhangi bir kişinin alacağı radyasyon 10  $\mu\text{Sv}$  seviyesinde olmalıdır
2. Bir yıllık çalışma sonucunda "Kollektif Etkin doz" 1 manSv'i geçmemelidir [(kollektif etkin doz; Grupta çalışan kişilerin yıllık dozlarının toplanmasıyla bulunur. Bu toplam dozun birimi manSv olarak adlandırılır.

**Katı atıkları belediye çöp işletme tesislerine gönderme limitleri ise:**

1. Ambalaj başına 2.5  $\text{ALI}_{\text{min}}$  veya yüzey dozun 5  $\mu\text{Sv} \cdot \text{sa}^{-1}$
2. Bir işletmeden gönderilen toplam aylık atık aktivite değeri 25  $\text{ALI}_{\text{min}}$  veya toplam 100 GBq'i geçmemelidir.
3. En az üç günlük bozunmaya izin veren Tc-99m atığı için oluşturulan bir sistem, ilki Pazartesi'den Çarşambaya kadar doldurulan ve bir sonraki Pazartesi boşaltılan, ikincisi ise Perşembe'den Cumartesiye kadar kullanılan ve bir sonraki Perşembe boşaltılan iki kabı içerebilir. Enjektör iğneleri ve kırık şişeler gibi tehlikeli parçalar, atığın saklanması veya taşınması sırasında herhangi bir risk oluşturmayacak şekilde ambalajlanmış olmalıdır.
4. Kurşun kapların yeniden kullanılmak veya yeniden kullanılabilir metal kaplar olmak üzere ifade edilerek imha edilmesi konusunda bir sistem oluşturulmalıdır. Yok edilmeden veya yeniden kullanılmadan önce kontamine olup olmadıklarının kontrol edilmesi gerekebilir. Kurşun kaplar yeniden kullanılmadan önce yıkanmalı ve iyice boyanmış şekilde tutulmalıdır.

---

## 1.7. KALİTE YÖNETİM SİSTEMLERİ

ISO 9000 serisi standartları resmi olarak 1987 de Cenevre Uluslararası Standart Organizasyonu (ISO) tarafından ISO 9000-1, ISO 9001, ISO 9002, ISO 9003, ISO 9004-1 Standartlarının yayımı ile ortaya çıkmıştır. Dünyadaki ticari örgütler tarafından bir bekleyişin ardından bu standartların beğenisi hızlı bir şekilde artmıştır. 1989'dan itibaren ABD'de bu standartlar ANSI/ASQC/Q/9000 olarak kabul edilmiştir. 1995'in ilk aylarında 5500 sertifika verilmiştir. ISO 9000'in ABD'de eleştirilmesine rağmen kabul görmesi, Avrupa pazarından uzaklaşılır endişesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu endişe bir çok kesim, özellikle basın tarafından abartılmıştır. İlk önceleri Avrupa problemi olarak görülüp teşvik edilen ISO 9000 standartları sonraları bu düşünceden bağımsız olarak yaygınlaşmıştır. 1987 yılında yayımlanan ISO 9000 standart ailesi, iyi bir yönetim uygulaması şeklinde üzerinde uluslararası fikir birliği oluşmuş ve dünya çapında 90'dan fazla ülke tarafından ulusal standart olarak adapte edilmiştir. Avrupa'da ISO 9000 standartları, Avrupa Standardizasyon Kuruluşları, CEN ve CENELEC'in üyeleri olan ulusal standartlar olarak kabul edilmiştir. Bunun anlamı, ISO 9000 standartlarının tamamen aynı şekilde EN ISO 9000 ismi altında Avrupa standartları olarak adapte edilmiş olmasıdır.

Esasen ISO 9000, 1947 yılında yapılan standart çalışmaları sonucu ISO adı altında endüstriye, ticarete ve tüketicilere katkılar sağlamak amacıyla kurulmuştur. Bu standartların tarihsel gelişimi 1963'te MIL/Q/9858 ABD savunma teknolojisi, 1968'te AQAP standartları NATO ülkelerinde, 1979'da BS 5750 İngiltere'de, 1987'de ISO 9000 serisi ISO tarafından, 1988'de EN 29000 CEN tarafından ve aynı yıl TS 6000 Kalite Güvence Sistem Standardı olarak ülkemizde TSE tarafından, 1991'de TS-EN-ISO 9000, 1994'te ISO tarafından gözden geçirilerek (9001:1994 / 9002:1994 / 9003:1994) ortaya çıkmıştır. 1996'da ise EN 29000 serisi EN-ISO 9000 olarak yayınlanmıştır. 2000 yılında ISO tarafından gözden geçirilerek ISO 9001:2000 olarak son şeklini almıştır.

### 1.7.1. Kalitenin Tanımı

Kalite kavramı, üzerinde uzlaşılan bir kavram değildir. Yazarlar bu konuda değişik tanımlamalarda bulunmuşlardır.

Kalite bir ürün veya hizmetin belirlenen veya olabilecek ihtiyaçları karşılama yeteneğine dayanan özelliklerin toplamıdır. Bir başka tanımda ise yapısal özellikler takımının şartları yerine getirme derecesi denilmiştir.

Geleneksel olarak kalite kavramı, standartlara uyum olarak tanımlanır. Ancak günümüzde kalite kavramı dar tanımlama kalıplarından çıkarak, esnek ve dinamik bir çerçeve içine yerleştirilmiştir. Bu özelliğiyle kalite kavramı, stratejik bir yönetim aracı haline gelmiştir. Çağdaş kalite kavramı ise "Bir mal veya hizmetin ihtiyaç ve beklentileri karşılayabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır.

Bu tanımlardan anlaşılacağı üzere kalite kavramının temel özelliği bir malın veya hizmetin müşteri tatminine yönelik bazı özellikleri kendisinde toplamasıdır. Bu özellikler şöyle sıralanabilir:

- 
- Tasarımda kusursuzluk
  - Kullanımda kusursuzluk
  - Fiyatta kusursuzluk
  - Teslim süresinde kusursuzluk
  - Satış süresinde kusursuzluk

Kısacası kalite sadece müşteri tarafından kullanılan bir çıktı değil aynı zamanda o çıktıya nasıl ulaşıldığını gösteren bir işarettir. Kalite konusunda önde gelen uzmanlar veya kuruluşlar tarafından yapılan tanımlamalar aşağıda verilmiştir.

- Kalite, bir ürünün gerekliliklere uygunluk derecesidir (P.Crosby).
- Kalite, kullanıma uygunluktur (J.M.Juran).
- Kalite, ürünün sevkıyattan sonra toplumda neden olduğu minimal zarardır (G.Taguchi).
- Kalite, bir mal ya da hizmetin belirli bir gerekliliği karşılayabilme yeteneklerini ortaya koyan karakteristiklerin tümüdür (Amerikan Kalite Kontrol Derneği-ASQC).

### **1.7.2. Kalite Yönetim Sistem Standartları**

Burada ISO 9000 Standart ailesinden bahsedilecektir.

#### **ISO 9000 Standardı**

Standart, bir aile olup her tip ve büyüklükteki kuruluşların etkin bir kalite sistemi uygulamalarını ve çalışmalarını desteklemek için geliştirilmiştir.

- ISO 9000 standardı, kalite yönetim sisteminin temellerini açıklar ve kalite yönetimleri için terminolojiyi belirler,
- ISO 9001 standardı, bir kalite yönetim sistemi için, bir kuruluşun müşteri ve uygulanabilir mevzuat şartlarını karşılayan ürünlerini sağlama yeteneğini göstermek ihtiyacında olduğu ve müşteri tatminini arttırmayı amaçladığı durumlarda gerekli olan şartları belirler,
- ISO 9004 standardı, kalite yönetim sisteminin etkinliğini ve verimliliğini dikkate alan kılavuzdur. Bu standardın amacı kuruluş performansının iyileştirilmesi ve müşterilerin ve diğer ilgili tarafların tatminidir,
- ISO 19011 standardı, kalite ve çevre yönetim sistemleri için kılavuzdur,

Bunlar hep birlikte, ulusal ve uluslararası ticarete karşılıklı anlaşmayı kolaylaştıran kalite yönetimi standartlarının bağdaşık bir takımını oluşturur.

---

Bir kuruluşu yönetmek diğer yönetim disiplinleri yanında kalite yönetimini de kapsar. Sekiz adet kalite yönetim prensibi tanımlanmıştır:

- a- Müşteri odaklı:** Kuruluşlar müşterilerine bağlıdırlar. Müşteri beklentilerini bilip bunları aşmak istemelidir,
- b- Liderlik:** Liderler, kuruluşun amaç ve yönetim birliğini oluştururlar. Bunlar kişilerin katılımını sağlamalı ve devam ettirmelidirler,
- c- Kişilerin Katılımı:** Her seviyedeki kişiler kuruluşun özüdür ve bunların tam katılımı kuruluşun yararınadır,
- d- Proses Yaklaşımı:** Arzulanan sonuç, faaliyetler ve ilgili kaynaklar bir proses olarak yönetildiği zaman daha verimli olarak elde edilir,
- e- Yönetimde Sistem Yaklaşımı:** Birbirleri ile ilgili proseslerin bir sistem olarak tanımlanması, anlaşılması, ve yönetilmesi hedeflerin başarılmasında kuruluşun etkinliğine ve verimliliğine katkı yapmalıdır,
- f- Sürekli iyileştirme:** Kuruluşun toplam performansının sürekli iyileştirmesi, kuruluşun devamlı hedefi olmalıdır.
- g- Karar Vermede Gerçekçi Yaklaşım:** Etkin kararlar, verilerin analizine ve bilgiye dayanmalıdır,
- h- Karşılıklı Yarara Dayalı Tedarikçi İlişkileri:** Bir kuruluş veya tedarikçi bağımsızdır ve karşılıklı yarar ilişkisi, her ikisinin artı değer yeteneğini takviye etmelidir.

Bu sekiz adet kalite yönetim prensibi ISO 9000 standart ailesi içindeki kalite yönetim sistem standartları için temel oluşturur.

Bu standartların uygulandığı alanlar şunlardır:

- Bir kalite yönetim sisteminin uygulanması ile avantaj sağlamayı arayan kuruluşlar,
- Tedarikçilerinden ürün şartlarının yerine getirileceği güvencesini isteyen kuruluşlar,
- Ürünlerin kullanıcılarına,
- Kalite yönetiminde kullanılan terminolojinin karşılıklı olarak anlaşılması ile ilgili olanlar (tedarikçiler, müşteriler, düzenleyiciler),
- Kuruluş içinden veya dışından olup da kalite yönetim sistemlerini değerlendiren veya ISO 9001 şartlarına uygunluğu bakımından tetkiki yapanlara (tetkikçiler, düzenleyiciler, belgelendirme kuruluşları),
- Kuruluşlara uygun kalite yönetim sistemi hakkında danışmanlık ve eğitim hizmeti veren i-çerden ve dışardan kişiler,
- İlgili standartları hazırlayanlar.

---

ISO 9001 standardı kalite yönetim sisteminin, müşteri şartlarını karşılamak sureti ile müşteri tatminini arttırmak için kalite yönetim sisteminin geliştirilmesi uygulanması ve etkinliğin iyileştirilmesinde proses yaklaşımının benimsenmesini teşvik eder. Bir kuruluş, etkin çalışması için birçok bağlantılı faaliyetleri tanımlamalı ve yönetmelidir. Kaynakları kullanan ve girdilerin çıktılara dönüşümünün sağlanması için yönetilen faaliyet, proses olarak değerlendirilir. Genellikle, bir prosesin çıktısı, bir sonrakine doğrudan girdi oluşturur. Kuruluşlar içinde prosesler sisteminin uygulanması, bu proseslerin tanımlanması, etkileşimleri ve proseslerin yönetilmesi ile birlikte süreç yaklaşımı olarak değerlendirilir.

Proses yaklaşımının avantajı, proseslerin oluşturduğu hem bireysel sistem dahilinde prosesler arası bağlantı ve hem de bunların tümü ve etkileşimleri üzerinde sürekli kontrol sağlamasıdır.

Böyle bir yaklaşım, kalite yönetim sistemi kullanıldığında:

- Şartların anlaşılmasının ve yerine getirilmesinin,
- Proseslerin değer katma açısından dikkate alma gereksiniminin,
- Proses performans ve etkinliğinin sonuçlarının elde edilmesinin,
- Objektif ölçümlere dayandırılan proseslerin sürekli iyileştirilmesinin önemini vurgular.

Kalite yönetim prensiplerinin uygulanması sadece doğrudan fayda sağlamaz aynı zamanda maliyet ve risk yönetimine katkı yapar. Yarar, maliyet ve risk yönetimi hususları, kuruluş, müşteri ve diğer ilgili taraflar için önemlidir. Kuruluşun genel performansına katkı sağlayabilecek hususlar; müşteri eğilimi, tekrar edilen işler, gelir ve pazar payı gibi kuruluşun aldığı sonuçlar, pazar olanaklarına hızlı cevaplar, kaynakların etkin ve verimli kullanımında maliyetler, istenilen sonuçların alınmasında en iyi olacak proseslerin düzenlenmesi, iyileştirilmiş kuruluş kapasitelerinin rekabet avantajı, çalışanların motivasyonu, kuruluşun etkinliği ve veriminde ilgili tarafların gizliliği, kaynakların optimizasyonu ile kuruluş ve onun tedarikçileri için değer yaratma yeteneğidir.

Birbirini tamamlayacak şekilde tasarlanan ISO 9001 ve ISO 9004'ün güncel yayımları, birbirine uyumlu olacak şekilde geliştirilmiştir. Ancak bu standartlar birbirinden bağımsız olarak ta kullanılabilirler. Bu iki standart farklı yapılarda olsa da uygulamaların uyumluluğunu kolaylaştırmak için benzer yapılara sahiptir. ISO 9001 kuruluş tarafından içeride uygulanabilecek veya belgelendirme veya sözleşme maksadı ile kalite yönetim sistemi için şartları belirtir ve müşteri ihtiyaçlarını karşılamak için kalite yönetim sisteminin etkinliğine odaklanmıştır. ISO 9004, ISO 9001'in sağladığından daha geniş anlamda kalite yönetim sisteminin hedeflerini sağlar. Özellikle bu hedefler, bir kuruluşun etkinliği kadar, top yekun performansı ve etkinliğinin sürekli iyileştirilmesi içindir. ISO 9004, ISO 9001 şartlarının da ötesine geçmek isteyen üst yönetimin, kuruluşları için performansın sürekli iyileştirilmesi arayışı için bir rehberdir.

---

### 1.7.3. Dokümantasyon

Kalite yönetim sistemi dokümantasyonu,

- Kalite politikasının ve kalite hedeflerinin doküman haline getirilmiş beyanlarını,
- Kalite el kitabını,
- Bu standartların istediği dokümante edilmiş yöntemleri,
- İşlemlerin etkin planlanması, yürütülmesi ve kontrolünü sağlamak için ihtiyaç duyduğu dokümanları,
- Bu standardın gerektirdiği kayıtları içermelidir.

**Kalite Yönetim Sisteminde kullanılan Dokümantasyon Tipleri.**

- a) Kalite El Kitabı
- b) Kalite Planı
- c) Şartnameler
- d) Kılavuzlar
- e) Doküman haline getirilmiş yöntemler [Standart Çalışma Yöntemleri(SÇY)]=[Standard Operating Procedure (SOP)]
- f) Talimatlar
- g) Destek Dokümanlar (formlar, çizimler ve teknik resimler)
- h) Kayıtlar

Belirtilen bu dokümanların sayı ve yapısı kuruluşun büyüklüğü ve tipi, prosesin etkileşimi ve karmaşıklığı, müşteri şartları, uygulanabilir mevzuat şartları, personelin gösterdiği yetenek gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir.

**a) Kalite El Kitabı:** Bir kuruluş içindeki kaliteyi etkileyen faaliyetlerin planlanması ve yönetimi için düşünülen ve dokümante edilen kalite sistemi yöntemlerinden oluşmalı veya bunlara atıfta bulunmalıdır. TS EN ISO 9000 Kalite Sistem Standardı, bir kalite kitabının yapısı ve içeriği ilgili kesisin kuralları belirtmekle birlikte ISO 10013, Kalite El kitabıyla ilgili bazı rehber bilgiler sağlamaktadır.

Kalite El Kitabının içermesi zorunlu bilgiler arasında, kuruluşun adı, kapsamı, uygulama alanı, içindekiler tablosu, söz konusu kuruluş ve el kitabını tanıtıcı bilgiler bulunmalıdır. Kuruluşun kalite politikasını, organizasyon şeması ve kalite sisteminin uygulanabilir elemanlarının tanımı, kalite sistem elemanlarının her biri için bir alt bölüm hazırlanarak kalite sistem yöntemlerine atıfta bulunmak gerekmektedir.

---

**b) Standart Çalışma Yöntemleri:** Kaliteyi doğrudan etkileyen faaliyetlerin planlanmasında ve yürütülmesinde kullanılan ve kalite el kitabına temel teşkil eden dokümanlardır. Bu yöntemler genel olarak aşağıdaki hususları içerir:

- Bir faaliyetin amacı
- Bir faaliyetin kapsamı
- Sorumluluklar NE, KİM tarafından yapılacak
- Yöntemlerin detayı: NE ZAMAN, NEREDE ve NASIL yapılacak
- Hangi malzemeler, ekipmanlar, doküman ve kaynaklar kullanılacak
- Faaliyetlerin sonuçları nasıl kaydedilecek.

**Talimatlar:** Yöntemler, bir faaliyette neyin, ne zaman ve kim tarafından yapılacağını anlatırken talimatlar bir görevin nasıl yapılacağını tanımlar

**Kayıtlar:** İcra edilen faaliyetler veya ulaşılan sonuçlar konusunda objektif delil niteliğinde olan dokümanlardır.

#### **1.7.4. ISO 9000 Kalite Sistemlerinin Yararları**

- Daha iyi ürün tasarımı,
- İyileştirilmiş ürün kalitesi,
- Hurda, yeniden işleme ve müşteri şikayetlerinde azalma,
- Daha yüksek verimliliğe yol açan işgücü, makineler ve malzemelerin etkin kullanımı,
- Üretimdeki darboğazların giderilmesinde ve stresten uzak iş ortamında iyi insan ilişkilerinin kurulması.
- Kuruluşun kalite kültürünün iyileştirilmesiyle çalışanlar arasında daha büyük iş tatminlerinin ve kalite bilincinin yaratılması
- Müşteriler arasında firma itibarının iyileştirilmesi
- Uluslararası piyasalarda ihracatta başarı için gerekli olan firma imajı ve güvenilirliğinin iyileştirilmesi, ISO kalite sistemlerinin yararlarıdır.

ISO 9000'in gücü, kendi yapısı içinde yer almaktadır. Bu yapı, uluslararası olarak bilinen birörneklığı kurması, bir kalite sisteminin tasarlanması, uygulanması, değerlendirilmesi, açıkça belirlenmesi ve belgelendirilmesi için temel olarak hizmet verebilecek kurallar, unsurlar ve yöntemler serisinin istikrarlılığını amaçlamaktadır.

---

### **1.7.5. TSE Kalite Sistemi Belgelerinin Alınması**

Kalite Sistemi Belgesi; Kuruluş ile Türk Standartlar Enstitüsü (TSE) arasında yapılan sözleşme çerçevesinde TSE tarafından kuruluş adına düzenlenen, kuruluşun kalite yönetim sisteminin incelenerek,

TS-EN-ISO 9001:1994, TS-EN-ISO 9002:1994, TS-EN-ISO 9003:1994 veya TS-EN-ISO 9001:2000 standartlarının birine uygun bulunduğunu gösteren , geçerlilik süresi üç yıl olan belgedir.

Gerekli evrakları tamamladıktan sonra başvuran kuruluş yapılan inceleme sonucu kalite sisteminin ilgili standart şartlarına uygun olduğunun belirlenmesi ve TSE Yürütme Komitesinin olumlu karar vermesi ile belge almaya hak kazanır. Bu belgenin geçerlilik süresi üç yıldır. Yılda en az bir kere gözetim incelemesi yapılır.

### **1.7.6. Toplam Kalite Yönetimi**

Toplam Kalite Yönetimi (TKY) olgusu, kalite kontrol uzmanları olan Dr.W.Edwards Deming ve Dr.Joseph M. Juran'ın II. Dünya savaşından sonra Japon tüketim mallarının kalitesini iyileştirme çabaları ile gelişmiştir. Lüks ve pahalı bir kıymet değeri olarak algılanan kalite kavramı, yerini mal ve hizmet üretiminden yararlanan müşterilerin mevcut ve gelecekteki gereksinimlerine cevap verebilmesi anlamına bırakmıştır. Önceleri üretim sürecinin sonunda gerçekleştirilen kontrol eylemi, TKY ile birlikte üretim sürecinin içine çekilerek kalitenin yönetimi sağlanmıştır. Verim, kalite ve düşük maliyet üçlüsünün bir araya getirilebileceğini savunan TKY felsefesi günümüzde geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Deming döngüsü olarak klasikleşen PDCA döngüsü (plan-do-check-act/planla-yap-kontrol et-işlet) süreci, endüstri üretiminde olduğu gibi hizmet üretimi ve sağlık hizmeti sunumunda da kullanılmaktadır.

TKY, kalite kavramı ile sürekli değişim ve gelişimi bağdaştıran çağdaş bir yönetim anlayışıdır. Bu yönetim anlayışında yönetim kalitesi, insan kalitesi, yapılan işin kalitesi ve hizmet kalitesi hedeflenmektedir. TKY, kalite yönetim süreci ile yönetim kalitesi sürecinin bütünleşmesi olarak ortaya çıkmaktadır. TKY'nin en uygun tanımının, uzun vadede müşterinin tatmin olmasını başarmayı, kendi personeli ve toplum için avantajlar elde etmeyi amaçlayan kalite üzerine ve tüm personelin katılımına dayanan bir kuruluş modeli olduğu sanılmaktadır. Endüstri yönetimi için geliştirilmiş bu sistem giderek toplumsal yaşamın her alanında uygulama imkanı bulmuştur.

Toplam kalite yönetimi, kurumsal etkinlik ve sürekli gelişim felsefesi açısından modern bir yönetim yaklaşımını ifade etmektedir. Örgütsel değerlerin ortaya çıkarılması ve çalışanlar tarafından paylaşılması TKY'nin uygulamadaki başarısının anahtarıdır. Vizyon, misyon, temel değerlerinin çalışanlar tarafından benimsenmesi, kurumsal üst kültürün ortaya çıkarılması, yaratıcılık ve yenilikçilik çabalarının örgütsel yenilenme ve sürekli gelişimle beraber olması global rekabette örgüte avantaj sağlamaktadır. TKY'nin örgütsel süreçlerde etkin olarak uygulanabilmesi, bu felsefenin çalışanlar tarafından kabulünü gerektirmektedir.

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler tarafından TKY ve ISO 9000 standartları kamu ve özel sektörlerde uygulanmaktadır. Avrupa Ekonomi Topluluğu üye ülkeleri ISO 9000 uygulanması konusunda birbirlerine destek kararı almışlardır. Çin Hükümeti 1992 yılında aldığı ka-



---

larla ülkede ticaret yapan ve Çin mallarını ihraç eden kuruluşlara ISO 9000 şartı koymuştur. Bu düşünce şekli ISO 9000 ve TKY'nin başarıya giden yol olduğunu gösterir. TKY felsefesi organizasyonların yürütülmesinde sürekliliği teşvik eden bir yapıya sahiptir. Bu yaklaşım yönetimde ve üretimde gelişmeyi sağlar. TKY yapılandırılırken ISO 9000 bir araç olarak kullanılmalıdır. Bu demek oluyor ki ISO 9000 ve TKY'nin birbirini tamamlayan ayrılmaz ikili olduğu anlamına gelmektedir (68). TKY'nin başarı ile uygulanabilmesinin temel unsuru kişileri yönlendirme, bilgi ve beceri düzeylerini yükseltici eğitimler verme, kişileri motive etme, rotasyon gibi insan faktörünü geliştiren ve ön planda tutan sistemlerde yatmaktadır.

### **1.7.7. Sağlık Hizmetlerinde Toplam Kalite Yönetimi**

Sağlık hizmetlerinde hem üretim hem de hizmet vardır. O halde sağlık hizmetlerinde klinik uygulamaların farklılıklarını en aza indirmek, acil serviste gerçek acil yardım bakımı, yetersiz veya yanlış klinik uygulamaların elimine edilmesi, günün teknolojisinden yararlanma kalite olarak düşünülebilir. Hasta ve diğer müşterilerin gereksinim ve beklentilerini karşılayabilmek için verilen hizmetlerin sürekli izlenmesi ve iyileştirilmesini sağlayacak tekniklerin kullanılması, kalite iyileştirme programları hasta odaklı verilere dayalı olup, farklılıkları azaltmaya ve sonuçları iyileştirmeye yönelik olmalıdır. Bu programları uygulayacak organizasyonlarda hem yönetimin hem de çalışanların toplam kalite felsefesini bilmeleri ve kabul etmeleri gerekir.

Sağlık sektöründe kalite güvencesi (Quality Assurance-QA) 1970'li yılların sonlarında ABD'de sağlık kuruluşlarının belgelendirilmelerini yapan (Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) JCAHO'nun kalite standartlarını belirlemesiyle gelişerek yaygınlaşmıştır. Rekabetin artması ve bireylerin sağlık hizmetlerinin kalitesi hakkında giderek artan ölçüde haberdar olmaları bunun sonucunda aldıkları sağlık hizmetlerinde kalite garantisi aramaları nedenleri ile kalite gelişimi kavramı sağlık hizmetlerinin gündeminde yer almış ve ülkemizdeki bazı özel sağlık kuruluşları kalite standart belgeleri almak için arayış içine girmişlerdir. Sağlık hizmetlerinde TKY, sağlık hizmetlerinde kalite kullanılan kaynakların ve yapılan faaliyetlerin spesifik bir göstergesi olarak tanımlanabilir. Kaliteli bir sağlık hizmetinden söz edebilmek için gereken kaynakların verimli bir şekilde dağıtılması ve kullanılması, hizmetin etkili bir şekilde verilmesi, gerek kaynak dağıtımında gerekse hedef kitlenin hizmetlere ulaşımında eşitliğe özen gösterilmesi ve hizmet sunumu sırasında ve sonrasında hizmeti kullananların memnuniyetinin sağlanması gerekmektedir.

Hastane hizmetlerinde kalitenin sağlanması yönetimin sorumluluğunda olmasına karşın, en büyük pay hastane çalışanlarındadır. Bu katılımın etkin ve yararlı bir şekilde sağlanabilmesi için tüm personelin, ISO 9000 mantığı ve kalite anlayışı konularında tam olarak bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi gerekir. Oluşturulan kalite güvence sistemi içerisinde bu amaca yönelik olarak hazırlanan yöntemlerde yapılacak eğitim planlanır ve dokümanite edilir. Eğitim konuları ve içerikleri, kalitenin tüm çalışanlar tarafından bilinmesi, benimsenmesi ve uygulanabilmesine dönük olarak yönetim tarafından belirlenir ve uygulanır. Kaliteyi temel alan yönetimlerde odak noktası olan insan kaynaklarının olumlu yönlerini ortaya çıkartmak ve kalite hedefleri doğrultusunda, gerçekleştirilmesi gereken değişimleri sağlamak adına yapılacak uygulamaların başında eğitim gelir. ISO 9000 konusunda hastane personeline eğitim verilmelidir. Bu eğitim gereksi-

---

nimlerin saptanması, amaçların hazırlanması, planlama ve programlama, eğitim yöntem ve gereçleri, uygulama ve ara ve son değerlendirmedir. Hizmet içi eğitimler yeni kazanılan bilgi ve becerilerin hemen uygulanacağı biçimde olmalıdır.

**Kalite:** Sağlık hizmetleri sisteminin çeşitli öğelerinin, standartlara uygunluk ya da mükemmellik derecesi olarak tanımlanmaktadır. Sonaztura'ya göre kalite ise "hastanın mümkün olabilecek en iyi fonksiyonel ve psikososyal iyileşmesini sağlayan teknik veya bilimsel olanaklarla iyi insan ilişkilerinin bir araya konmasıdır. Amerika Sağlık Örgütleri Akreditasyon Komitesinin tanımına göre"Günün bilgileri ışığında verilen bakımın, hastalardan istenen sonuçların alınmasının artırılması ve muhtemelen istenmeyen sonuçların azaltılma derecesidir. Bu koşullarda sağlık hizmetlerinin sunumunda kaliteyi "uluslararası geçerliliği olan göstergelerdeki standartlara uygun tanı-tedavi-bakım hizmetlerinin yanı sıra tüm hizmet süreçlerinde hastanın beklenti ve gereksinimlerinin karşılanması" şeklinde tanımlayabiliriz.

### **1.7.8. Tıp Laboratuvarlarında Kalite Sistemleri İçin Temel Kriterler**

Tıp ve klinik tıp laboratuvarlarında toplam kalite sisteminin tesisi ile bu laboratuvarların akreditasyonu faaliyetlerine karşı olan ilgi her geçen gün büyük bir hızla artmaktadır. Laboratuvar içi kalite kontrol sisteminin uygunluğu, bunun dışarıdan tetkiki ve onaylanması ile ilgili çalışmalar çok eski yıllara dayanmaktadır. Bu faaliyetlerin tamamı "toplam kalite yönetimi" başlığı altında toplanmaktadır. Pek çok ülkede kalite sistemleri oturtulmuş ve bunların akreditasyon çalışmaları yürütülmektedir. Örnek olarak İngiltere'de Clinical Pathology Accreditation (CPA), Hollanda'da Foundation for Accreditation of Laboratories in Health Care (CCKL Test) kuruluşları gösterilebilir.

Tıp laboratuvarlarında toplam kalite sisteminin oluşturulması için, bu laboratuvarların uluslararası geçerliliği olan standart kriterlere ihtiyaç vardır. Uluslararası geçerliliği olan, belgelendirme için ISO 9001 ve akreditasyon için de EN 45001 ile ISO Guide 25 dokümanları bulunmaktadır. Ancak, bu dokümanlar çok genel konuları kapsamaktadır ve özellikle deney ve kalibrasyon laboratuvarları dikkate alınarak hazırlanmıştır. Bu nedenle tıp laboratuvarlarının işletilmesiyle ilgili özel konuları kapsamamaktadır.

TSE Mayıs 2000 yılında TS EN ISO/IEC 17025 numaralı standardı ISO/IEC Guide 25 ve EN 45001 yerine geçecek şekilde hazırlayıp yayımlamıştır. Bu standart, bir kalite sistemini çalıştırdıklarını, teknik olarak yeterli olduklarını ve geçerli teknik sonuçları üretebildiklerini göstermek isteyen deney ve kalibrasyon laboratuvarlarının sağlaması gereken bütün şartları içerir. Bu standarda uygun olan deney ve kalibrasyon laboratuvarları TS EN ISO 9001 ve TS EN ISO 9002 standartlarına da uygun çalışırlar.

Laboratuvar veya laboratuvarların bağlı olduğu kuruluş, yasal olarak sorumlu tutulabilecek bir kurum olmalıdır.

Laboratuvar,

- Görevlerini yerine getirmek, kalite sisteminden veya deney ve/veya kalibrasyon metotlarından sapmaları tanımlamak ve bu sapmaları önleyecek veya en aza indirecek faaliyetleri başlatmak için gerekli yetkileri ve kaynakları olan yönetici ve teknik personele sahip olmalı;

---

- Yönetiminin ve personelin yapılan işin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü ticari, mali ve diğer iç ve dış baskılardan ve etkilerden uzak tutulmasını sağlayan, düzenlemelere sahip olmalı;

- Müşterilere ait gizli bilgilerin ve tescilli hakların korunmasını sağlayan, sonuçların elektronik olarak muhafaza edilmesini ve iletilmesini korumaya alan yöntemler de dahil olmak üzere, politika ve yöntemlere sahip olmalı;

- Yeterlik, tarafsızlık, karar verme veya çalışmasıyla ilgili dürüstlüğüne olan güveni azaltacak herhangi bir faaliyette bulunmayı önlemek için politika ve yöntemlere sahip olmalı;

- Kuruluşu ve yönetim yapısını, herhangi bir ana kuruluş içindeki yerini; kalite yönetimi, teknik faaliyetleri ve destek hizmetleri arasındaki ilişkileri tarif etmeli;

- Deney ve/veya kalibrasyon kalitesine doğrudan etkisi olan, yönetme uygulama veya doğrulama görevini yerini getiren bütün personelin sorumluluklarını, yetkilerini ve birbirleri ile olan ilişkilerini belirlemeli;

- Personel adayları dahil bütün deney ve kalibrasyon elemanlarının, metotları, yöntemleri ve her deney ve/veya kalibrasyonun hedefini bilen, deney veya kalibrasyon sonuçlarını değerlendirebilen uzmanlar tarafından uygun şekilde yönlendirilmelerini sağlamalı;

- Laboratuvar işlemlerinde gerekli kaliteyi sağlamak için ihtiyaç duyulan kaynakların sağlanmasından ve teknik işlemlerden genel olarak sorumlu olan bir teknik yönetime sahip olmalı;

- Diğer görev ve sorumluluklarından bağımsız olarak, bu standarttaki kuralların uygulanmasını ve daima izlenmesini sağlamak için gerekli yetki ve sorumluluğa sahip, hangi isim altında olursa olsun bir kalite yöneticisi atamalı; bu yönetici, laboratuvar politikası ve kaynaklar hakkında kararların alındığı en yüksek yönetim kademesine doğrudan ulaşabilmeli;

- Mümkünse, kilit konumdaki yönetici personel için yardımcıları atamalıdır.

Laboratuvarlar faaliyetlerin kapsamına uygun olarak bir kalite sistemi oluşturmalı, uygulamalı ve sürdürmelidir. Laboratuvarlar deney ve/veya kalibrasyon sonuçlarının kalitesini güvenceye almak için gereken tüm politika, sistem, program, yöntem ve talimatları doküman haline getirmelidir. Kalite sisteminde kullanılan dokümantasyon, ilgili personele iletilmeli ve bu personel tarafından anlaşılabilir, ulaşılabilir ve uygulanabilir olmalıdır.

Laboratuvar yöneticisinin aynı zamanda laboratuvar uzmanı olması gerekmektedir. Laboratuvarda çalışan personelin her kademe için iş dağılımı yapılmalı ve yönetim şemasında gösterilmelidir. Bütün personel, iş tanımlamaları ile ilgili olarak güncelleştirilmiş dokümana sahip olmalıdır. İş dağılımında bütün personelin görev ve sorumlulukları belirtilmiş olmalıdır.