قال الله تعالى
بسم الله الرحمن الرحيم
إن الذين يبايعونك إنما يبايعون الله

گروه فیزیک
پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیک هسته‌ای

بررسی برخی از فاکتورهای زیستی و پراکنش بافتی و دوزیمتری ترکیب نشاندار-^{99m}Tc *Ciprofloxacin* در موشهای سالم و عفونی

توسط:

مهدیه غفوری

اساتید راهنما:

دکتر سعید رجبی فر

دکتر رضاپورایمانی

استاد مشاور:

دکتر امیررضا جلیلیان

دانشگاه اراک

بهمن ۸۸

تشکر و قدردانی:

سرانجام پس از سپری نمودن روزها و شبهای پر زحمت بسیار، این پایان نامه به انتها رسید و در پس خود تجربه های گوناگون و تلخ و شیرین فراوانی به جای گذاشت. لحظه های پر اضطراب، اندوهناک، گاهی شاد و گاه ملال آوری را در کنار پدر، مادر، برادر و خواهرانی بودم که شکیبایی پیشه شان است و مهر را به وجد انهای بیدار خویش پرورانده اند و به راستی، راستی را آموخته اند. چگونه از یاد برم لحظه های کاوش ایمان، ایثار و آرزو را با همسنگرم، که جاودانگی میوه آشنایی ما بود و همنین طور یاریهای خانواده همسنگر و خانواده عمه: عزیزم. هیچگاه نمی توانم لحظه هایی را به باد روز مرگی بسپارم که دوستان راستینم ملیحه: صالحی، مریم ناصح نژاد و . . . آرامش مرا می جویید ند. هرگز مباد که از یاد برم همکاریهای بیدریغ کارمندان پژوهشکده تحقیقات، پزشکی هسته ای وکشاورزی کرج مخصوصا بخش سیکلوترون، که لحظه های تلاش برای درک بیشتر و بیشتر را با من همراهی نمودند.

هرچند در این مجال نمی توانم سپاس و حق گزاری شایسته ای را به جای آورم، اما بر خود فرض میدانم که بعنوان یک شاگرد از تجربه های همواره یاری رسان اساتید راهنمای خود، جناب آقای دکتر سعید رجبی فرو جناب آقای دکتر رضا پورایمانی مراتب قدردانی و سپاس را به جای آورم و مراتب سپاس قلبی را از استاد مشاور خود جناب آقای دکتر امیر رضا جلیلیان اظهار نمایم. از داوران محترم آقای دکتر مهدی صادقی و آقای دکتر سعید حمیدی که این پایان نامه را قابل ارزیابی دانستند صمیمانه سپاسگذاری می کنم. همه تلاشهای ایجاب با وظیفه شناسی دست اندرکاران دانشکده علوم پایه دانشگاه اراک به نتیجه رسید و لازم میدانم از همه این عزیزان تشکر نمایم.

تقدیم به والدینم:

پیش از من دو ستاره سوزان درخشیدند، آمده بودند تا مرا به آفتاب بسپارند.

تقدیم به همسرم:

سرشار از انسانیتی سزاوار تمجید و قلبی پر از مهربانی و عطوفت.

تقدیم به:

تمام بیماران عفونی و تب با علت ناشناخته که تنها امیدشان خداست.

چکیده

عفونت از بیماری‌های بسیار شایع در کشورهای درحال توسعه می‌باشد و دستیابی به یک روش دقیق و سریع جهت تشخیص به موقع آن کمک بسیاری در درمان مناسب می‌باشد. هدف از این پروژه ، دستیابی به یک روش تصویربرداری برای تعیین محل دقیق عفونت در بدن می باشد. اگرچه تصویربرداری از عفونت با گالیم سیترات در حال حاضر موجود می‌باشد ولی به دلیل مختص نبودن، کمک زیادی به تشخیص عفونت نمی‌نماید. انجام اسکن با سیپروفلوکساسین[1] نشان‌دار ، روشی مناسب در یافتن مکان و نوع عفونت‌های فرصت طلب می‌باشد. ^{99m}Tc به دلیل انرژی گامای ۱۴۰keV و نیمه عمر ۶/۰۱ ساعت برای بسیاری از مطالعات پزشکی هسته‌ای مناسب می باشد. رادیوداروی ^{99m}Tc-Ciprofloxacin که اساس آن را ترکیب آنتی‌بیوتیکی Ciprofloxacin تشکیل می‌دهد می‌تواند بطور اختصاصی در بررسی عفونت‌ها بکار رود و از انجام روشهای پرهزینه و وقت‌گیر جلوگیری کند.

در این مطالعه غلظت بهینه سیپروفلوکساسین و غلظتهای کلرید قلع ۶۰۰-۵۰ میکروگرم در دما و pH متفاوت با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک در حلالهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت. پس از نشاندارسازی با راندمان بیش از ۹۰ درصد توزیع بیولوژیکی رادیودارو در موش انجام پذیرفت و بافتهای قلب، ریه، معده، روده، کبد، کلیه، خون، طحال و ماهیچه جدا گردیده و توسط HPGe[2] شمارش گردیدند. به منظور جداسازی و تشخیص خلوص و بازده ی واکنش نشان‌دارسازی این دارو، از ستون Sep-Pak و TLC[3] (کروماتوگرافی لایه نازک) استفاده می‌کنیم. آنالیز رادیوداروی بدست آمده توسط روش‌های ITLC و گاماسپکتروسکوپی نشان می‌دهد که بازده واکنش نشان دار کردن بیش از ۹۲ درصد می‌باشد.

کلمات کلیدی: عفونت ، سیپروفلوکساسین ، ^{99m}Tc

---

[1] Ciprofloxacin
[2] High Pure Germanium Spectroscopy
[3] Thin Layer Choromatography

فهرست

پیشگفتار i

فصل اول: مقدمه

۱-۱ معرفی پروژه و آشنایی با آن ۲

۱-۲ سابقه علمی ۳

۱-۳ پزشکی هسته ای (Nuclear Medicine) ٤

۱-۴ سیکلوترون ٦

۱-۵ راکتورهای هسته ای ۷

۱-۶ رآکتور یا سیکلوترون ۸

۱-۷ استفاده از مواد پرتوزا در پزشکی هسته ای ۹

۱-۸ ویژه هسته های پرتوزا ۱۱

۱-۸-۱ ویژه هسته های پرتوزای محصول ژنراتور ۱۱

۱-۸-۲ ویژه هسته های پرتوزای محصول راکتور ۱۱

۱-۸-۳ ویژه هسته های پرتوزای محصول شتابدهنده یا سیکلوترون ۱۲

۱-۸-۴ ویژه هسته های پرتوزای محصول شکافت ۱۲

۱-۹ رادیوایزوتوپ ۱۳

۱-۹-۱ درمان با ویژه هسته های پرتوزا ۱٤

۱-۹-۲ تشخیص بیماری با ویژه هسته های پرتوزا ۱۵

۱-۹-۲-۱ رادیوایزوتوپ های گامادهنده ۱٦

۱-۹-۲-۲ رادیوایزوتوپ های پوزیترون دهنده ۱۷

۱-۱۰ معیارهای انتخاب رادیوایزوتوپ تشخیصی ۱۸

۱-۱۰-۱ نیمه عمر ۱۹

۱-۱۰-۲ کنترل رادیوایزوتوپی ۱۹

۱-۱۱ عفونت ۱۹

۱-۱۲ ویژه هسته های پرتوزای مورد استفاده در درمان و تشخیص عفونت ۲۰

۱-۱۳ رادیو داروها ۲۰

۱-۱۴ طریقه استفاده از رادیوداروها ۲۱

۱-۱۵ ملاحظاتی که برای طراحی یک رادیودارو در نظر گرفته میشود ۲۲

۱-۱۵-۱ بررسی شیمیایی ۲۳

۱-۱۵-۲ بررسی سمیت و توزیع رادیودارو ۲٤

۱-۱۵-۳ کنترل کیفی رادیودارو ۲٤

۱-۱۵-۳-۱ خلوص ویژه هسته پرتوزا ۲٤

۱-۱۵-۳-۲ خلوص رادیوشیمیایی ۲٤

۱-۱۵-۳-۳ خلوص شیمیایی ۲۵

۱-۱۵-۳-۴ استریل شدگی ۲۵

۱-۱۵-۳-۵ تب زدایی ۲۵
۱-۱۵-۳-۶ کنترل عوامل باکتری زا، میکروبی و قارچی ۲۶
۱-۱۶ اهمیت رادیوداروها ۲۶
۱-۱۶-۲ رادیوایزوتوپ های مورد استفاده در تصویر برداری ۲۷
۱-۱۷ نشاندارسازی در رادیو شیمی ۲۷
۱-۱۷-۱ ضوابط انتخاب رادیوایزوتوپ جهت نشاندار سازی ۲۸
۱-۱-۱۷-۱ جذب در عضو خاص ۲۸
۱-۱-۱۷-۲ نیمه عمر ۲۸
۱-۱-۱۷-۳ هزینه و روش تولید ۲۹
۱-۱۸ نشاندار کردن رادیوداروهای مختلف با^{99m}Tc ۲۹
۱-۱۹ آنتی بیوتیکها و کاربرد آنها ۳۱
۱-۲۰ نسبت هدف به غیرهدف ۳۱
۱-۲۱ کروماتوگرافی ۳۲
۱-۲۱-۱ کروماتوگرافی جذبی ۳۳
۱-۲۱-۲ کروماتوگرافی کاغذی و نحوه انجام آن ۳۴
۱-۲۱-۳ کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) ۳۴
فصل دوم: بررسی امکان تولید ^{99m}Tc در سیکلوترون
۲-۱ مقدمه ۳۷
۲-۲ ^{99m}Tc ۳۷
۲-۲-۱ مزایای ^{99m}Tc ۳۸
۲-۳ سطح مقطع ۴۰
۲-۴ معرفی کد محاسباتی TALYS-1.0 ..... ۴۲
۲-۵ ضوابط تعیین نوع واکنش و انتخاب روش تولید ۴۲
۲-۵-۱ نوع ذره پرتابی ۴۲
۲-۵-۲ سطح مقطع ۴۳
۲-۶ بررسی سطح مقطع (احتمال واکنش) ^{99m}Tc از طریق واکنش های مختلف در سیکلوترون ۴۳
۲-۶-۱ بررسی تابع برانگیختگی واکنش هستهای ^{100}Mo(p,2n)^{99m}Tc ۴۵
۲-۶-۲ بررسی تابع برانگیختگی واکنش هسته ای ^{99m}Tc ^{nat}Mo(p,x) ۴۶
۲-۶-۳ بررسی تابع برانگیختگی واکنش هسته ای ^{98}Mo(d,n)^{99m}Tc ۴۸
۲-۷ -۱ مولد(ژنراتور) رادیو ایزوتوپ برای ایزوتوپ های با عمر کوتاه ۴۹
۲-۷-۲ روشهای تولید مولیبدن-۹۹ ..... ۵۰
۲-۷-۳ مولد ^{99m}Tc -^{99}Mo ۵۱
۲-۷-۳-۱ تولید کیت های سرد مربوط به ژنراتور ۵۲
فصل سوم: مواد و روشها
مقدمه ۵۷
۳-۱ مواد و محلول های مورد نیاز ۵۸
۳-۲ دستگاه های مورد نیاز ۵۸

۳-۱-۱ سیپروفلوکساسین Ciprofloxacin ۵۹
۳-۱-۱-۱ سیپروفلوکساسین نشاندار ^{99m}Tc ۵۹
۳-۲-۱ دستگاه RTLC (TLC Scanner) ٦٠
۳-۲-۲ آشکارساز ژرمانیوم موجود در پژوهشکده کرج ٦٤
۳-۲-۳ ستون C_{18} Sep-Pak ٦٦
۳-۲-۴ کوری متر یا شمارنده چاهی شکل (مدل CRC15R Capintec) ٦٧
۳-۳ روشهای انجام شده در این تحقیق ٦٨
۳-۴ نشاندارسازی رادیودارو ٦٩
۳-۵ انتقال نمونه بر روی لایه نازک ٧١
۳-۶ ایجاد عفونت از طریق باکتری در موش صحرایی ٧١
۳-۷ روش ثابت کردن کردن حیوان برای تزریق ماده پرتوزا ٧١
۳-۷ بررسی خلوص ویژه هسته پرتوزا ٧٢
۳-۸ تهیه چشمه هاي استاندارد ٧٣
۳-۹ محاسبه درصد وزنی پراکنش زیستی در هر بافت ٧٤
فصل چهارم: نتایج
۴-۱ کنترل کیفی سیپروفلوکساسین ^{99m}Tc ٧٧
۴-۱-۱ بررسی بازده رادیوشیمیایی توسط RTLC ٧٧
۴-۱-۲ بررسی خلوص ویژه هسته پرتوزا ٨٢
۴-۱-۳بررسی پایداری رادیودارو ٨٢
۴-۱-۳-۱ پایداری ترکیب نشاندار در دمای اتاق ٨٢
۴-۲ تعیین پراکنش زیستی توسط نمودارID/g ٨٤
۴-۲-۱ تعیین پراکنش زیستی ^{99m}Tc-Ciprofloxacin در پیکر موش سالم توسط نمودارID/g ٨٤
۴-۲-۲ تعیین پراکنش زیستی ^{99m}Tc-Ciprofloxacin در پیکر موش عفونی توسط نمودارID/g ٨٧
۴-۳ نسبت جذب در بافت عفونی به بافتهای دیگر ٨٩
فصل پنجم:بحث و نتیجه گیری
بحث و نتیجه گیری ٩١
پیوست الف) ٩٧
پیوست ب) ١٠٠
پیوست پ) ١٠٣
پیوست ت) ١٠٥
فهرست منابع و مراجع ١٠٧

فهرست اشکال و نمودارها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱) سیکلوترون پژوهشکده تحقیقات هسته ای کرج	۶
شکل ۱-۲) راکتور تحقیقات بروکهون	۸
شکل ۱-۳) شمایی از روشهای تولید رادیوایزوتوپ‌های مصنوعی	۱۴
شکل ۱-۴) تانک RTLC	۳۵
شکل ۲-۱) نمودار واپاشی ^{99}Mo	۴۰
نمودار ۲-۱) محاسبه سطح مقطع ^{99m}Tc $^{100}Mo(p,2n)$ به همراه واکنش‌های موجود برای سایر ایزوتوپ-ها توسط کد تالیس	۴۶
نمودار ۲-۲) محاسبه سطح مقطع ^{99m}Tc $^{100}Mo(p,2n)$ به همراه واکنش‌های موجود برای سایر ایزوتوپ-ها توسط نتایج تجربی	۴۶
نمودار ۲-۳) محاسبه سطح مقطع ^{99m}Tc $^{nat}Mo(p,x)$ به همراه واکنش‌های موجود برای سایر ایزوتوپ‌ها توسط کد تالیس	۴۷
نمودار ۲-۴) محاسبه سطح مقطع ^{99m}Tc $^{nat}Mo(p,x)$ به همراه واکنش‌های موجود برای سایر ایزوتوپ‌ها توسط نتایج تجربی	۴۸
نمودار ۲-۵) محاسبه سطح مقطع ^{99m}Tc $^{98}Mo(d,n)$ به همراه واکنش‌های موجود برای سایر ایزوتوپ‌ها توسط کد تالیس	۴۹
نمودار ۲-۶) محاسبه سطح مقطع ^{99m}Tc $^{98}Mo(d,n)$ به همراه واکنش های موجود برای سایر ایزوتوپ‌ها توسط نتایج تجربی	۴۹
شکل ۳-۱) ساختار شیمیایی سیپروفلوکساسین	۵۹
شکل ۳-۲) دستگاه اسکنر مدل Bioscan AR-2000 موجود در پژوهشکده کرج	۶۳
شکل ۳-۳) آشکار ساز ژرمانیوم فراخالص موجود در پژوهشکده تحقیقات پزشکی هسته‌ای کرج	۶۵
شکل ۳-۴) دستگاه شمارنده چاهی (کوریمتر)	۶۸
شکل ۳-۵) هود مخصوص نشان‌دارسازی در آزمایشگاه نشان‌دارسازی	۷۰
شکل ۳-۶) نگهدارنده موش جهت تزریق رادیودارو	۷۲
نمودار ۴-۱) مقدار کروماتوگرافی ^{99m}Tc آزاد گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در استون	۷۷
نمودار ۴-۲) مقدار کروماتوگرافی ^{99m}Tc آزاد گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در فاز متحرک آب، اتانول، آمونیوم هیدروکسید با نسبت (۵:۲:۱)	۷۸
نمودار ۴-۳) مقدار کروماتوگرافی ^{99m}Tc-Ciprofloxacin آزاد گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در فاز متحرک آب، اتانول، آمونیوم هیدروکسید با نسبت (۵:۲:۱)	۷۹
نمودار ۴-۴) مقدار کروماتوگرافی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin آزاد گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در فاز متحرک آب، اتانول، آمونیوم هیدروکسید با نسبت (۵:۲:۱) بعد از ستون	۷۹
نمودار ۴-۵) مقدار رادیوکروماتوگرافی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin آزاد گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در فاز متحرک استون	۸۰
نمودار ۴-۶) مقدار رادیوکروماتوگرافی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin آزاد گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در فاز متحرک استون بعد از ستون	۸۰
نمودار ۴-۷) مقدار ^{99m}Tc کلرید قلع گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در فاز متحرک آب، اتانول، آمونیوم	۸۱

هیدروکسید با نسبت (۵:۲:۱)
نمودار ۴-۸) مقدار رادیوکروماتوگرافی ^{99m}Tc کلرید قلع گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در فاز متحرک استون ۸۱
نمودار ۴-۹) مقدار رادیوکروماتوگرافی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin گرفته شده توسط دستگاه اسکنر در فاز متحرک آب، اتانول، آمونیوم هیدروکسید با نسبت (۵:۲:۱) بعد از ۱۲۰ دقیقه بعد از ستون ۸۳
نمودار ۴-۱۰) بررسی پایداری در دمای اتاق ۸۳
شکل ۴-۱) تصویر ویال‌های حاوی بافت‌های مختلف موشها ۸۴
شکل ۴-۲) تصویری از وسایل بکار گرفته شده جهت تشریح موشها ۸۵
نمودار ۴-۱۱) پراکنش زیستی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin در پیکر موش سالم پس از ۱ ساعت ۸۵
نمودار ۴-۱۲) پراکنش زیستی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin در پیکر موش سالم پس از ۴ ساعت ۸۶
نمودار ۴-۱۳) مقایسه پراکنش زیستی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin در پیکر موش سالم در ساعتهای ۱و ۴ ساعت ۸۷
نمودار ۴-۱۴) پراکنش زیستی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin در پیکر موش عفونی پس از ۱ ساعت ۸۸
نمودار ۴-۱۵) پراکنش زیستی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin در پیکر موش عفونی پس از ۴ ساعت ۸۸
نمودار ۴-۱۶) مقایسه پراکنش زیستی ^{99m}Tc- Ciprofloxacin در پیکر موش عفونی در ساعتهای ۱و ۴ ساعت ۸۹

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱) مشخصات پاره‌ای از این گونه رادیوایزوتوپ‌ها	۱۷
جدول ۱-۲) مشخصات پاره‌ای از ویژه هسته‌های مورد استفاده در PET	۱۸
جدول ۲-۱) روشهای مختلف تولید ^{99m}Tc	۶۲
جدول ۳-۱) پارامترهای Bioscan AR-2000 TLC Scanner	۶۳

پیشگفتار

از سال ۱۹۹۶ تاکنون مطالعات گوناگونی در زمینه ^{99m}Tc-Ciprofloxacin و عفونتهای گرم منفی در انگلستان اجرا شده که نتایج اولیه مناسبی در تشخیص عفونت با این رادیودارو حاصل گردیده است.

سوال عمده‌ای که در برخی از موارد برای پزشکان مطرح می‌شود در مورد موضوع وجود یاعدم وجود عفونت و مکان یابی کانون عفونت می‌باشد. در بسیاری از موارد فوق استفاده از تکنیک‌های پزشکی هسته ای بهترین گزینه برای پاسخ به سوال میباشد.

در این پایان نامه با تولید رادیوداروی ^{99m}Tc-Cip و توزیع بیولوژیکی رادیودارو در موشهای سالم و عفونی به تشخیص مکان عفونت در بافت عفونی پرداخته شده است.

در فصل اول این پایان نامه به تعریف پروژه و همین طور در مورد رادیودارو و رادیو-ایزوتوپ های مختلف در تشخیص و درمان بیماریها پرداخته شده است.

در فصل دوم، پارامترهای تولید ^{99m}Tc توسط چند واکنش در سیکلوترون مورد بررسی قرار گرفته است. در این قسمت تابع برانگیختگی ^{99m}Tc توسط کد محاسباتی TALYS-1.0 بررسی شده و این نتایج با داده های تجربی مقایسه گردید.

در فصل سوم، در مورد مواد و روشهای استفاده شده در این تحقیق بحث شده است. در این پایان نامه با بررسی غلظت های متفاوت از ۶۰۰-۵۰ میکروگرم (۱۲ غلظت) در دما وpH متفاوت با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک ، در حلالهای مختلف ، بهترین غلظت انتخاب شد. همچنین ستون Sep-Pak C_{18} برای جداسازی مورد استفاده قرار گرفت.

در فصل چهارم کنترل کیفی ^{99m}Tc-Ciprofloxacin انجام و پراکنش زیستی ^{99m}Tc-Ciprofloxacin در پیکر موش سالم و عفونی پس از زمانهای ۱ و ۴ ساعت توسط نمودار

ID/gr تعیین و نتایج بدست آمده ارائه شده است. در ضمن نسبت جـذب در بافـت عفـونی به بافتهای دیگر نیز محاسبه شده است.

در فصل پنجم به بحث و نتیجه گیری از کارهای انجام شده و مقایسه این بررسی با کارهـای دانشمندان دیگر پرداخته و دست آوردهای این تحقیق ارائه گردید.

فصل اول

مقدمه

۱-۱ معرفی پروژه و آشنایی با آن

در این پایان نامه تولید رادیوداروی ^{99m}Tc-Cip صورت پذیرفته است که می‌تواند به طور اختصاصی در بررسی عفونت‌ها بکار رود.

عفونت از بیماریهای بسیار شایع در انسانهاست که به دلیل تشخیص ندادن بسیاری از این عفونتها درمان با تأخیر صورت می پذیرد. هدف از ارائه این طرح دستیابی به یک روش تصویربرداری دقیق و ویژه ای برای تشخیص اولیه و دقیقی از عفونت و تعین محل دقیق آن در بدن می باشد. به خصوص در مبتلایان به ایدز که قدرت ایمنی بدن ضعف دارد.

امروزه از انواع روش‌های تصویربرداری و نشان‌دار کردن گلبول‌های سفید خون در بررسی بسیاری از عفونت‌ها که نقاط مختلف بدن را درگیر می‌سازد استفاده می‌شود ،اما هر یک از این روش‌های رایج دارای محدودیت‌هایی می‌باشند که از ارزش آنها در بررسی عفونت می‌کاهد.

انجام اسکن با سیپروفلوکساسین نشان‌دار روشی مناسب در یافتن مکان و نوع عفونت‌های فرصت‌طلب می‌باشد. در این طرح با معرفی یک رادیوداروی جدید امکان بررسی اختصاصی را در برخی عفونت‌های خاص میسر می‌سازد و بدون اتلاف وقت یا هزینه اضافی برای بیمار بررسی دقیق عفونت انجام می‌گیرد.

بکاربردن این رادیودارو به شکل کیت جهت تشخیص عفونت ها در مقایسه با روشهای قبل ضمن اینکه از دقت بیشتری برخوردار است و قادر به تشخیص فوری و به موقع عفونت ها می

باشد کمک مؤثری در بررسی اختصاصی برخی عفونت ها (به ویژه عفونت های گرم منفی) نیز می باشد.

۱-۲ سابقه علمی

روش‌های تصویربرداری متنوعی در بررسی بسیاری از عفونت‌ها که نقاط مختلف بدن را درگیر می سازد استفاده می‌شود. اما هر یک از این روش‌های رایج دارای محدودیت‌هایی هستند که از ارزش آنان در بررسی عفونت می‌کاهد[۵-۱]. از سال ۱۹۹۶ تا کنون مطالعات گوناگونی در زمینه ^{99m}Tc-Ciprofloxacin و عفونت‌های گرم منفی در انگلستان اجرا شده که نتایج اولیه مناسبی در تشخیص عفونت با این رادیودارو حاصل گردیده است [۶]. بی‌شک هر چه روش تصویر برداری حساستر و دقیقتر و همچنین ویژه تر باشد به همان نسبت ارزش آن در بررسی عفونت بیشتر خواهد گردید. در این طرح با معرفی یک رادیودارو امکان بررسی اختصاصی را در بررسی برخی عفونت‌های خاص (به ویژه تشخیص عفونت های گرم منفی) میسر می‌سازد و بدون آنکه موجب اتلاف وقت یا هزینه اضافی برای بیمار شود با این روش تصویربرداری بررسی دقیق عفونت انجام می‌گیرد و زمان بررسی نیز کوتاهتر است (حداکثر ۶ ساعت) در حالیکه در سایر روش‌ها (مثل گالیم) حداقل ۱۲ تا ۲۴ ساعت و گاها ۴۸ ساعت زمان نیاز است از طرفی در برخی از روش‌ها نیاز به تهیه خون و سرم بیمار می‌باشد که این امر خود موجب ناراحتی بیمار شده و همچنین زمان تهیه و تولید رادیوداروهای (^{111}In WBC – ^{99m}Tc HMPAO-WBC) طولانی می‌باشد [۱۰-۷]. در حالی که با رادیوداروی ^{99m}Tc-Ciprofloxacin این محدودیت‌ها وجود نخواهد داشت و از آنجا که زمان فاکتور مهمی در بررسی و درمان عفونت‌ها می باشد با این روش می توان کمک موثری در تشخیص فوری عفونت‌ها نمود [۱۴-۱۱].

۱-۳ پزشکی هسته ای (Nuclear Medicine)

پزشکی هسته ای شاخه ای از پزشکی است که درآن تابش های خاص هسته ای ویژه هسته های پرتوزا، هم برای تشخیص و هم برای درمان امراض بکار می روند. این امر می تواند یا با پرتودهی مستقیم مریض با یک چشمه پرتوزای خارجی یا با تزریق رادیوداروهای نشاندار یا مواد پرتوزا به مریض تحقق یابد.

امروزه پزشکی هسته‌ای نقش بسیار مهمی را در تشخیص بیماری‌ها ایفا می‌کند. پزشکی هسته‌ای براساس ارزیابی توزیع یک ویژه هسته پرتوزا در بخش‌های مختلف یک عضو پس از تجویز ترکیب نشاندار و به منظور تمایز بافت‌های طبیعی از بافت‌های نابهنجار، عمل می‌نماید. این ارزیابی توزیع ویژه هسته پرتوزا بوسیله دستگاه‌های نگاره‌برداری انجام می‌گیرد. همان‌طورکه می‌دانیم پزشکی هسته‌ای با بکارگیری خاصیت پرتوزایی عناصر در تشخیص بیماری‌ها، سهم عمده‌ای را از آن خود کرده که در این بین نباید از اهمیت رادیوایزوتوپ‌ها غافل شد، زیرا درواقع این رادیوایزوتوپ‌ها هستند که ابزار اصلی تشخیص بیماری در پزشکی هسته‌ای را فراهم می‌سازند [۱۵و۱۶].

استفاده از رادیوایزوتوپ‌ها در پزشکی هسته‌ای، با توجه به خواص پرتوزایی، نوع ویژه هسته پرتوزا و پرتو گامای ساطع‌شده از آن‌ها می‌باشد. در تصویربرداری توسط دوربین‌های گاما می‌توان اطلاعات مهمی از عملکرد اعضای بدن کسب نمود که در تصمیم‌گیری برای درمان یا ادامه درمان بسیار حائز اهمیت خواهد بود [۱۷].

اختراعات رادیولوژی بسیار حساس مانند MRI[۴] و CT[۵]، قادرند ناهنجاری‌های کوچک (درحد ۲-۴mm) را نشان دهند. با این وجود، این روش‌ها قادر به شناسایی بدخیمی‌ها در

[4] Magnetic Resonance Imaging
[5] Computed Tomography

مراحل اولیه (در ابعاد سلولی) نیستند. از این رو، توجه به تصویربرداری مولکولی[۶] و پزشکی هسته‌ای، بیشتر مدنظر قرار گرفته است [۱۸].

مزیت تکنیک‌های پزشکی هسته‌ای عبارتند از:

۱. غیرتهاجمی بودن
۲. قابلیت ردیابی بوسیله نشان‌دار کردن
۳. بدست آوردن اطلاعات از تومورهای عمقی همانند تومورهای سطحی
۴. قابلیت بکارگیری توسط وسایل تصویربرداری PET و SPECT که امروزه در بیشتر مراکز تشخیصی و درمانی وجود دارند.

رادیوایزوتوپ‌ها در تحقیقات بیولوژیکی و مطالعات بالینی برای تشخیص بیماری‌ها، کاربرد زیادی دارند که روز به روز بر تعداد آنها افزوده می‌شود. در تحقیقات علمی و بخصوص در پزشکی هسته‌ای بیشتر از مولکول‌های نشان‌دار شده استفاده می‌کنند. ابتدا برای تهیه یک مولکول نشان‌دار یک اتم پرتوزا را در ترکیب آن وارد می‌کنند و این مولکول جدید در حالی که خواص شیمیایی و بیولوژیکی مولکول معمولی را دارد، اما از لحاظ فیزیکی با آن متفاوت است. به علت گسیل اشعه از این مولکول می‌توان مسیری را که طی می‌کند و هم‌چنین فعل و انفعالاتی را که انجام می‌دهد مورد مطالعه قرار داد و سپس مقدار تمرکز، جذب و دفع آن را با آشکارساز بررسی نمود. به همین دلیل چنین مولکولی را مولکول نشان‌دار می‌گویند.

در گذشته پزشکی هسته‌ای، تنها معدودی رادیوایزوتوپ دراختیار داشت و به انجام خدمات مختصری قناعت می‌کرد . با پیدایش راکتور و سیکلوترون، امکانات فراوانی به یاری این رشته نوپای پزشکی آمد و دامنه کارائی آن را گسترش داد . اکنون پزشکی هسته‌ای یکی از رشته‌های پراهمیت علوم پزشکی است و خدمات ارزنده‌ای ارائه می‌دهد.

6. Molecular Imaging

۱-۴ سیکلوترون

سیکلوترون یک نوع شتابدهنده است که می‌تواند بـه ذرات بـاردار هسـته‌ای (آلفـا، دوتـرون، پروتون و ...) شتاب دهد. وقتی به این ذرات شتاب داده شود دارای انرژی خواهنـد شـد. شـتاب داده شده به صورت مسیر حلزونی است که توسط یک میدان بسیار قوی مغناطیسی ایجاد مـی-گردد. عمل شتاب دادن در خلأ انجام می‌شود تا برخورد ذره شتاب‌دار با هوا و یا گاز بـه حـداقل برسد. وقتی انرژی ذره مورد نظر به حد کافی بالا رفت توسط فیلتر کربنی الکترونهـایش از آنهـا جدا می‌شود و به پروتون تبدیل شوند تا به سمت هسته‌های هدف پرتاب شـوند. در اکثـر مـوارد جذب پروتون بوسیله هسته هدف منجر به تشکیل ویـژه هسـته هـای پرتـوزا مـی‌گـردد [۱۹]. سیکلوترون پژوهشکده تحقیقات کشاورزی و پزشکی هسته‌ای کرج یـک سـیکلوترون دو ذره‌ای از نوع AVF با حداکثر انرژی شتابدهی ۳۰MeV بر نوکلئون برای پروتـون (H^+) و ۱۵MeV برای دوترون (D) می‌باشد. سیکلوترون مرکز تحقیقات هسته‌ای کرج ساخت شـرکت IBA^{TM} بلژیک می‌باشد و مدل آن (Cyclon- ۳۰IBA) می‌باشد[۲۰] .

سیکلوترون پژوهشکده تحقیقات هسته‌ای کرج شکل ۱-۱)

در حال حاضر از سیکلوترون برای رادیوایزوتوپ‌هایی استفاده می‌شود که تولید آنها توسط راکتورهای هسته‌ای مشکل است. همچنین تولید رادیوایزوتوپ با کیفیت بالا را می‌توان یکی از ویژگی‌های مهم سیکلوترون نسبت به دیگر کاربردهای پزشکی آن دانست.

امروزه در سراسر دنیا تولید رادیوایزوتوپ توسط سیکلوترون رو به افزایش است بطوریکه بیشتر مراکز تحقیقاتی از آن برای مقاصد تحقیقاتی استفاده می‌کنند.

۱-۵ راکتورهای هسته ای

رآکتور هسته‌ای دستگاهی است که در آن واکنش زنجیره‌ای شکافت تحت روشی کنترل شده، برای تولید برق و نوترون‌ها به وقوع می‌پیوندد و بسته به نوع مواد ساختمانی آن و انرژی نوترونهایی که باعث شکافت می‌شوند راکتورها به انواع مختلفی تقسیم می‌شوند [۲۱]. شکافت هسته‌ای منبع انرژی در رآکتور هسته‌ای است. علاوه بر انرژی حاصل از واکنش شکافت، در رآکتور نوترون نیز تولید می‌شود که برای پایداری واکنش زنجیره‌ای شکافت لازم است. بنابراین رآکتورهای هسته‌ای منبعی غنی از نوترون‌ها است. در رآکتور تحقیقاتی تأکید بر نوترون‌ها و بهره برداری از آنها است. انرژی آزاد شده بوسیله شکافت به ندرت مورد استفاده قرار گرفته و در محیط رها می‌شود . در رآکتور قدرت نوترون‌ها تنها برای پایدار نمودن واکنش زنجیره‌ای مورداستفاده قرار می‌گیرند. رآکتورهای تحقیقاتی به طور عمده برای تولید رادیوایزوتوپ که کاربردهای گوناگونی در کشاورزی، پزشکی و صنعت دارد بکار می‌روند.

مواد اصلی بکار رفته در یک راکتور هسته‌ای عبارتند از:

۱. سوخت هسته‌ای برای پایداری واکنش هسته‌ای.

۲. پوشش یا غلاف سوخت به طوری که پاره‌های شکافت که پرتوزا هستند در میان سوخت قرار گرفته و وارد خنک کننده نشوند.

۳. کند کننده برای پایین آوردن انرژی نوترون‌ها.

۴. ماده جاذب نوترون به صورت میله یا ورقه، جهت کنترل واکنش زنجیره‌ای.