



ЗБОРНИК РАДОВА



XXX СИМПОЗИЈУМ ДРУШТВА ЗА ЗАШТИТУ ОД ЗРАЧЕЊА СРБИЈЕ И ЦРНЕ ГОРЕ

2. - 4. октобар 2019. године
Хотел “Дивчибаре”, Дивчибаре, Србија

**ДРУШТВО ЗА ЗАШТИТУ ОД ЗРАЧЕЊА
СРБИЈЕ И ЦРНЕ ГОРЕ**



ЗБОРНИК РАДОВА

**XXX СИМПОЗИЈУМ ДЗЗСЦГ
Дивчибаре
2- 4. октобар 2019. године**

**Београд
2019. године**

**RADIATION PROTECTION SOCIETY OF
SERBIA AND MONTENEGRO**



PROCEEDINGS

**XXX SYMPOSIUM RPSSM
Divčibare
2nd - 4th October 2019**

**Belgrade
2019**

ЗБОРНИК РАДОВА

XXX СИМПОЗИЈУМ ДЗЗСЦГ
2-4.10.2019.

Издавачи:

Институт за нуклеарне науке „Винча“
Друштво за заштиту од зрачења Србије и Црне Горе

За извршног издавача:

Проф. др Снежана Пајовић, научни саветник
в.д. директора Института за нуклеарне науке Винча

Уредници:

Др Михајло Јовић
Др Гордана Пантелић

ISBN 978-86-7306-154-2

©Institut za nuklearne nauke „Vinča“

Техничка обрада:

Михајло Јовић, Гордана Пантелић

Електронско издање:

Институт за нуклеарне науке ”Винча”, Мике Петровића Аласа 12-14, 11351
Винча, Београд, Србија

Тираж:

150 примерака

Година издања:

Септембар 2019.

PROCENA MERNE NESIGURNOSTI PRI MERENJU AKTIVNOSTI RADIOFARMACEUTIKA U DOZE KALIBRATORU

**Drina JANKOVIĆ, Marija MIRKOVIĆ, Magdalena RADOVIĆ,
Zorana MILANOVIĆ, Marko PERIĆ,
Aleksandar VUKADINOVIĆ i Sanja VRANJEŠ-ĐURIĆ**

*Univerzitet u Beogradu, Institut za nuklearne nauke «Vinča», Laboratorija za
radioizotope, Beograd, Srbija, drinaj@vinca.rs, mmarija@vin.bg.ac.rs,
magdalena.lazarevic@gmail.com, zoranamilanovic89@gmail.com,
markoperic1983@gmail.com, vukadinovic@vinca.rs, sanjav@vinca.rs*

SADRŽAJ

Doze kalibrator je jedan od osnovnih uređaja u nuklearnoj medicini, koji se koristi za merenje aktivnosti (doza) radiofarmaceutika koji se daju pacijentima bilo u dijagnostičke ili u terapijske svrhe. Aktivnosti gama i beta emitera različitih energija moraju da budu izmerene što tačnije da bi izlaganja ljudi (pacijenata) jonizujućem zračenju bila svedena na najmanji mogući nivo, a da se dobiju klinički značajni rezultati. Početna tačnost kalibratora (nesigurnost 5% ili manje) može se vremenom menjati kao rezultat promene pritiska u jonizacionoj komori ili električnog drifta. Zbog toga kontrola kvaliteta doze kalibratora treba da se sprovodi rutinski kako bi se osigurala tačnost i sledljivost merenja.

U radu su prikazani rezultati procene nesigurnosti pri merenjima aktivnosti radiofarmaceutika u doze kalibratoru u Laboratoriji za radioizotope. Komponente nesigurnosti, koje su važne za ova merenja, identifikuju se i uzimaju u obzir prilikom procene merne nesigurnosti. Razumevanje izvora nesigurnosti i korišćenje odgovarajućih korekcionih faktora mogu minimizirati netačna merenja.

1. Uvod

Radiofarmaceutici su radionuklidi i supstance obeležene radionuklidima koji se u medicini upotrebljavaju za različita funkcionalna i morfološka ispitivanja, kao i za lečenje. U zavisnosti od toga koje se informacije žele dobiti određenom dijagnostičkom studijom ili koji se terapijski efekat želi postići, bira se vrsta radiofarmaceutika kao i način njegove aplikacije. Nakon unošenja u organizam radiofarmaceutik se u njemu raspoređuje i metaboliše određenim putevima, sve dok se potpuno ne eliminiše iz organizma. Pošto pri nuklearnomedicinskim ispitivanjima ili lečenju ozračivanje pacijenata nije moguće izbeći, bira se najpogodniji radionuklid, njegova aktivnost (doza) i procedura da bi se efektivna doza svela na najmanju moguću meru.

Aktivnost radiofarmaceutika koja se aplikuje pacijentima mora biti tačno poznata kako bi se ispunili zahtevi za zaštitu od zračenja, a i da se obezbedi uspešna terapija ili da se dobije kvalitetna dijagnostička informacija. Zbog toga se svaka aktivnost (doza) pre aplikacije pacijentu meri u doze kalibratoru.

Doze kalibrator je jedan od osnovnih instrumenata u nuklearnoj medicini. Sastoji se od jonizacione komore u koju se stavljaju bočice ili špricevi sa radiofarmaceuticima, kao i elektronskog uređaja koji omogućuje podešavanje koji je radionuklid koji se meri, da li se aktivnost izražava u Bq ili Ci, kalibracioni broj radionuklida, kao i displeja na kome se očitava merena aktivnost.

Kako aktivnost radiofarmaceutika mora tačno da se izmeri pre aplikacije pacijentu, interna provera doze kalibratora (kalibrator aktivnosti) u cilju provere da li je obezbeđen zadovoljavajući nivo propisanog kvaliteta, se sprovodi prema Pravilniku o primeni izvora jonizujućih zračenja u medicini ("Sl. glasnik RS", br. 1/2012).

Za kontrolu kvaliteta (QC) merne metode, važnu ulogu imaju referentni materijali. Referentni materijal je materijal ili supstancija čije su jedna ili više vrednosti osobina dovoljno homogeni i dobro ustanovljeni da mogu da se koriste za etaloniranje aparata, procenu mernih metoda, ili za pripisivanje vrednosti materijalima. Referentni materijali se mogu svrstati u dve grupe: sertifikovani (overeni) referentni materijali (CRM) i laboratorijski (radni) referentni materijali (RM) [1]. Sertifikovani referentni materijal je referentni materijal, praćen uverenjem, čija su jedna ili više vrednosti osobina overene postupkom kojim se uspostavlja sledivost sa tačnim ostvarenjem jedinice u kojoj se izražavaju vrednosti osobina i za koga je svaka overena vrednost praćena nesigurnošću na naznačenom nivou poverenja.

Merna nesigurnost se definiše kao "parametar pridružen rezultatu merenja, koji karakteriše rasturanje vrednosti oko izmerenog podatka". Ovaj parametar može biti standardna devijacija ili drugačije opisan deo intervala koji obuhvata izvestan nivo poverenja. Kod procene merne nesigurnosti u obzir se uzima ukupan postupak sa svim pojedinačnim stepenima merenja (uzorkovanje, skladištenje uzorka, odmeravanje, rastvaranje, instrumentalno merenje, proračun, itd.). Pojedinačne vrednosti merne nesigurnosti (za pojedinačne stepene) se statistički dobijaju iz serije merenja. U nekim slučajevima je teško kvantifikovati mernu nesigurnost, tako da se mogu koristiti alternativni pristupi (literaturni podaci, i sl.). Koncept merne nesigurnosti je detaljno opisan u literaturi [2-6].

Izračunavanje merne nesigurnosti

Postoje različiti pristupi oceni nesigurnosti [7]. Prema GUM principu postoje tri glavna pristupa: pristup modelovanjem, pristup preko validacije unutar laboratorije i pristup preko međulaboratorijske validacije. Kod pristupa sa modelovanjem može biti dobijena nesigurnost pojedinačnog rezultata merenja. Kod pristupa preko međulaboratorijske validacije koriste se podaci iz više laboratorija koje su koristile istu proceduru jer se vrednosti za međulaboratorijsku reproduktivnost (s_R) mogu naći u izveštajima međulaboratorijske validacije.

Kod pristupa preko validacije unutar laboratorije dve grupe (slučajne i sistematske) doprinosa nesigurnosti se odvojeno kvantifikuju i zatim kombinuju. U ovom pristupu najvažnije je: pokriti ceo spektar efekata koji se sreću tokom tipičnog sprovođenja postupka merenja i proceniti pomeranost tj. istinitost (bias) korišćenjem sertifikovanih referentnih materijala (CRM) ili poređenje sa referentnim procedurama.

Merna nesigurnost je karakteristika svakog procesa merenja unutar laboratorije i pripisuje se mernoj opremi koja se koristi, obučenosti osoblja koje izvodi merenje i uslovima okoline u kojoj se izvodi merenje.

Višestruko ponavljanje procedure merenja, zbog merne nesigurnosti, se izvodi sa ciljem određivanja neke merene veličine nekim mernim instrumentom tako da se dobiju pouzdani rezultati.

U ovom pristupu za pokrivanje celog spektra efekata koji se sreću tokom sprovođenja postupka merenja i celog opsega očekivanih vrednosti u domenu procedure koriste se podaci iz kontrole kvaliteta tj. ponovljivost, s_r , i unutarlaboratorijska reproduktivnost, s_{RW} . $u(R_w)$ je komponenta nesigurnosti koja uzima u obzir varijacije rezultata u dugom vremenskom periodu tj. unutarlaboratorijsku reproduktivnost (s_{RW}).

$$u(R_w) = s_{RW} \quad (1)$$

Reproduktivnost rezultata merenja podrazumeva slaganje rezultata merenja iste fizičke veličine pod uslovima merenja. Uslovi merenja mogu biti: ista laboratorija, različito osoblje, različiti dani (po mogućstvu u toku jedne godine), ista procedura, različite partije reagenasa, uzorak sličan ispitnim uzorcima, itd.)

Vrednosti za $u(R_w)$ dobijaju se iz X-kontrolne karte i izračunava se:

$$u(R_w) = SD * 100 / X_{sr} (\%) \quad (2)$$

gde je: SD -standardna devijacija;
 X_{sr} -srednja vrednost merenja.

U svrhu ocene komponente nesigurnosti povezane sa istinitošću tj. $u(bias)$ koriste se sertifikovani referentni materijali (CRM).

Za svaku procenu nesigurnosti na osnovu metode i laboratorijskog biasa, kako bi se dobio $u(bias)$ neophodno je proceniti dve komponente:

- 1) bias - razlika između srednje vrednosti izračunate iz velike serije rezultata testiranja i prihvaćene referentne vrednosti (% razlike od sertifikovane ili nominalne vrednosti).
- 2) nesigurnost nominalne/sertifikovane vrednosti, $u(Cref)$ ili $u(Crecovery)$.

Nesigurnost biasa, $u(bias)$ se može proceniti kao:

$$u(bias) = \sqrt{RMS_{bias}^2 + u(Cref)^2} \quad (3)$$

gde je:

$$RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum (bias_i)^2}{n}} \quad (4)$$

$$u(Cref) = \sqrt{\frac{\sum u(Cref_i)^2}{n}} \quad (5)$$

Kombinovana standardna nesigurnost se može izračunati primenom jednačine:

$$u_c = \sqrt{u(R_w)^2 + u(bias)^2} \quad (6)$$

U izveštaju sa rezultatima upisuje se vrednost "proširene merne nesigurnosti" (expanded uncertainty) (U) :

$$U = k u_c \quad (7)$$

Faktor obuhvata, k , bira se na osnovu željenog nivoa poverenja, a izvodi iz efektivnog broja stepena slobode. Kod normalne raspodele: $U = 2 u_c$ ($k = 2$) definiše interval sa nivoom poverenja od 95%, a $U = 3 u_c$ ($k = 3$) definiše interval sa nivoom poverenja od 99%. U praksi se obično vrši aproksimacija $k \approx 2$. U izveštaju se uz vrednosti $\pm U$ daje i napomena da je vrednost dobijena za nivo poverenja “confidence interval” 95%.

2. Materijal i metode

Za merenje aktivnosti radiofarmaceutika koristi se doze kalibrator Capintec CRC-15 Beta: prag detekcije: >10 kBq (1 kBq), maksimalna merena aktivnost: 370 GBq za gama emitere, energetski opseg: 35 keV – 3 MeV, rezolucija: 1 kBq.

Interna provera doze kalibratora, je izvršena merenjem radioaktivnosti 2 sertifikovana referentna materijala (CRM): Cs-137 (plastična bočica zapremine 20 ml, vreme poluraspada $T_{1/2} = 30,17$ godina, aktivnosti $A = 3674$ kBq na datum 1.7.2009., $U = \pm 3\%$ na nivou pouzdanosti od 99%) i Co-60 (plastična bočica zapremine 20 ml, vreme poluraspada $T_{1/2} = 5,27$ godina, aktivnosti $A = 3571$ kBq na datum 1.7.2009., $U = \pm 3\%$ na nivou pouzdanosti od 99%) i izradom X-kontrolnih karata tokom jednogodišnjeg perioda (najmanje 60 rezultata merenja).

Provera tačnosti metode

Tačnost je parametar koji pokazuje koliko rezultat (ili srednja vrednost rezultata) odstupa od prave vrednosti. Da bi procenila tačnost rezultata svojih ispitivanja laboratorija vrši analizu sertifikovanih referentnih materijala. Tačnost se proverava dnevno, tj. pre početka merenja.

3. Rezultati i diskusija

U Laboratoriji za radioizotope se primenjuju priznate i validirane metode ispitivanja u kojima je specificiran način prikazivanja izračunatih rezultata. Za sva ispitivanja-merenja koristi se ispravna, etalonirana ili interno proverena merna oprema, a uslovi okoline se redovno kontrolišu. Ispitivanja obavlja visoko kvalifikovano osoblje, koje je upoznato sa izvorima merne nesigurnosti.

U Laboratoriji za radioizotope u osnovi svih kvantitativnih ispitivanja je merenje radioaktivnosti, te se procena merne nesigurnosti vrši za ovu vrstu merenja.

Merenje radioaktivnosti se vrši doze kalibratorom. Instrument se interno proverava, prema Pravilniku o primeni izvora jonizujućih zračenja u medicini i iz rezultata tačnosti se procenjuje merna nesigurnost. Na osnovu ovih rezultata merenja, izračunate su srednje vrednosti i standardne devijacije i nacrtane su X-kontrolne karte merenjem radioaktivnosti sertifikovanih referentnih materijala Cs-137 i Co-60. Na slici 1 prikazana je X - kontrolna karta uspostavljena na osnovu pojedinačnih rezultata merenja radioaktivnosti sertifikovanog referentnog materijala Cs-137 u periodu od juna 2017. do juna 2018. (60 merenja).

Na osnovu rezultata prikazanih na kontrolnoj karti možemo zaključiti da su sve izmerene vrednosti su u okviru granica upozorenja, tj da doze kalibrator CRC-15 beta može da se koristi za predviđena merenja radioaktivnosti.

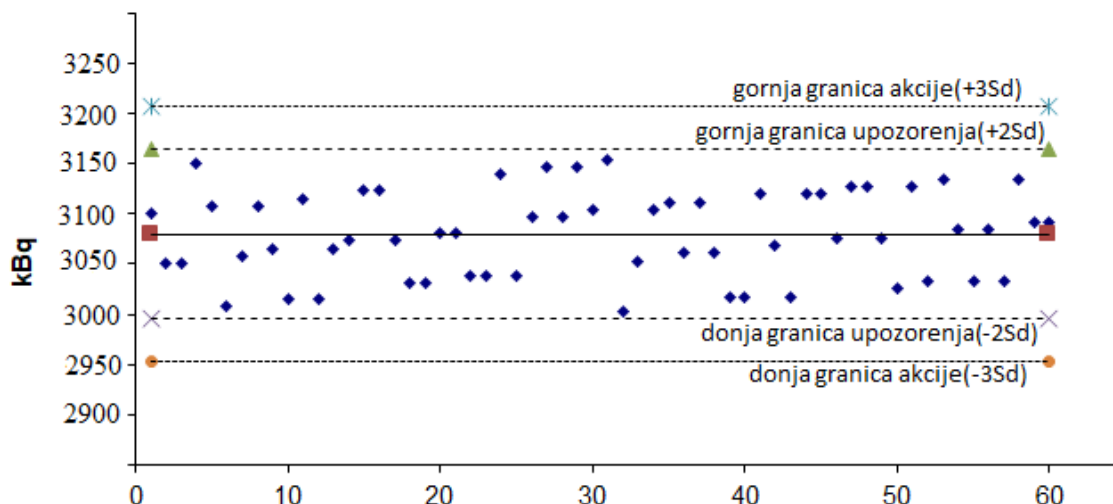
Određene su tačnost i konstantnost merenja. Odstupanje izmerenih aktivnosti od datih aktivnosti za referentne etalone Co-60 i Cs-137 su u propisanom opsegu od $\pm 5\%$.

Potencijalna pomeranost (bias) je procenjena iz analiza sertifikovanih referentnih

materijala Cs-137 i Co-60.

Na osnovu rezultata iz kontrole kvaliteta, reproduktivnost unutar laboratorije (s_{RW}) za Cs-137 je kvantifikovana i iznosi 33,3 kBq, dok je $u(R_w)_{rel}$ 1,08%.

U tabeli 1 prikazani su rezultati nesigurnosti procene biasa.



Slika 1. X - kontrolna karta Capintec CRC-15 Beta doze kalibratora u periodu jun 2017 - jun 2018, referentni etalon Cs-137.

Tabela 1. Nesigurnost procene biasa.

Nuklid	Ref vred (kBq)	U ($k=3$) (kBq)	u_c (kBq)	Lab rezultat (kBq)	u_{c_rel} %	$bias_i$ (kBq)	$bias_rel$ %
Co-60	1191,4*	35,74	13,85	1203,6	1,16	12,20	1,02
Cs-137	3063,6*	91,91	35,62	3073,2	1,16	9,60	0,31

*- primenjeni su korekcionni faktori za radioaktivni raspad

Na osnovu podataka, prikazanih u tabeli 1, je kvantifikovana komponenta nesigurnosti vezana za procenu istinitosti ($u(bias)_{rel}$) i iznosi:

$$u(C_{ref})_{rel} = 1,16\%$$

$$RMS_{bias_rel} = 0,76\%$$

$$u(bias)_{rel} = 1,39\%$$

Kombinovana standardna nesigurnost (u_{c_rel}) iznosi 1,76%, a proširena merna nesigurnost $U = 3,52\%$ je izračunata korišćenjem faktora obuhvata $k = 2$, koji daje nivo poverenja od približno 95%.

4. Zaključak

Merna nesigurnost je važan podatak sadržan u rezultatu ispitivanja. Njeno određivanje zavisi od celokupnog znanja o prirodi merenja, o predmetu merenja i mogućnosti

procene faktora koji utiču na tačnost merenja. Podaci iz kontrole kvaliteta dobijeni tokom dugog vremenskog perioda pružaju kombinovanu procenu nesigurnosti koja se javlja iz mnogo mogućih izvora. Na osnovu prikazanih rezultata vidi se da je u slučaju merenja radioaktivnosti doze kalibratorom dobijena vrednost proširene merne nesigurnosti 3,52% ($k=2$). Merna nesigurnost ovog reda veličine je zadovoljavajuća za ovu vrstu merenja i doze kalibrator CRC-15 beta može da se koristi za predviđena merenja radioaktivnosti.

5. Zahvalnica

Ovaj rad je realizovan u okviru nacionalnog projekta III43009 koji finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

6. Literatura

- [1] B.M. Simonet. Quality control in qualitative analysis. *Trends Anal. Chem.* 24, 2005, 525–531.
- [2] SRPS ISO/IEC 17025:2006 Opšti zahtevi za kompetentnost laboratorija za ispitivanje i laboratorija za etaloniranje, 2006.
- [3] ATS-PA06 Procena merne nesigurnosti, 2017.
- [4] EA 4/02 Expression of the Uncertainty of Measurement in Calibration, 2013.
- [5] EA 4/16 EA Guidelines on the Expression of Uncertainty in Quantitative testing, 2003.
- [6] ILAC-G17:2002 Introducing the Concept of Uncertainty of Measurement in Testing in Association with the Application of the Standard ISO/IEC 17025, 2002.
- [7] NORDTEST Technical Report 537: Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories NORDTEST 2005 (www.nordtest.org), 2017.

**ESTIMATION OF MEASUREMENT UNCERTAINTY IN
MEASURING RADIOPHARMACEUTICAL ACTIVITY IN DOSE
CALIBRATOR**

**Drina JANKOVIĆ, Marija MIRKOVIĆ, Magdalena RADOVIĆ,
Zorana MILANOVIĆ, Marko PERIĆ,**

Aleksandar VUKADINOVIĆ and Sanja VRANJEŠ-ĐURIĆ

*University of Belgrade, Institute for Nuclear Sciences "Vinča", Laboratory for
Radioisotope, Belgrade, Serbia, drinaj@vinca.rs, mmarija@vin.bg.ac.rs,
[magdalena.lazarevic@gmail.com](mailto:magdalenalazarevic@gmail.com), zoranamilanovic89@gmail.com,
markoperic1983@gmail.com, vukadinovic@vinca.rs, sanjav@vinca.rs*

ABSTRACT

A dose calibrator is an essential device in a nuclear medicine, utilized for measurement the activity of radiopharmaceuticals administered to patients both for diagnostic and therapeutic purposes. It has to measure the radioactivity of gamma and beta with different energies precisely for high quality imaging and for applying the right amount of radiation to treat disease. Initial accuracy (uncertainty 5% or less) may change with time as a result of changing pressure of the chamber gas and slow electrical drift. The quality controls should be undertaken on a routine basis to ensure the accuracy and traceability of measurements of the activities of radiopharmaceuticals.

The paper presents the results of estimation of uncertainty in the measurement of the activity in the dose calibrator in the Laboratory for radioisotopes. The uncertainty components, that are important for these measurements, are identified and taken into account while estimating the uncertainty of measurement. Understanding the source of uncertainty and using appropriate techniques can minimize inaccurate measurements.