J. of Nucl Sci. and Tech.
85, 2018, 28-43

مجله‌ی علوم و فنون هسته‌ای
۸۵، ۱۳۹۷، ۲۸-۴۳

یک مدل پویایی‌شناسی سیستم برای تنظیم تصمیم‌های موجودی در مولدهای رادیونوکلید

محمد قدیمی[۱]، محمدعلی شفیعا*[۱]، میرسامان پیشوایی[۱]، بابک فلاحی[۲]
۱. دانشکده مهندسی صنایع، دانشگاه علم و صنعت ایران، صندوق پستی: ۱۳۱۱۴۱۶۸۴۶، تهران ـ ایران
۲. گروه پزشکی هسته‌ای، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران، صندوق پستی: ۱۴۱۱۷۱۳۱۳۵، تهران ـ ایران

چکیده: در این پژوهش، یک مدل پویایی‌شناسی سیستم، برای شبیه‌سازی تصمیم‌های مدیریت موجودی مولدهای رادیونوکلید ارایه شده است. در مولدهای رادیونوکلید، رادیودارو به مرور زمان از رادیونوکلید دیگری به نام رادیونوکلید مادر، تولید می‌شود و پس از هر بار استخراج (دوشیدن) رادیوداروی تولید شده، رادیودارو به تناسب مقدار رادیونوکلید مادر باقی‌مانده، تولید می‌شود. وابستگی تولید به زمان، تأثیر متقابل متغیرها، تابع توزیع غیرخطی و بازتولید با توجه به مقدار باقی‌مانده‌ی رادیونوکلید مادر، باعث پیچیدگی فزاینده‌ی مدل‌های ریاضی شده و مدل‌سازی را در روش‌های متداول پژوهش در عملیات، مشکل می‌سازد. در مدل ارایه شده، عامل‌های پیش‌گفته مدل شده است و با توجه به ماهیت توسعه‌یابنده‌ی مدل‌های پویایی‌شناسی سیستم و امکان توسعه‌ی مرز مدل، امکان استفاده از مدل به عنوان مدل پایه در مدل‌سازی‌های پیچیده‌تر فراهم شده است. آزمون‌های بازتولید رفتار مدل و شرایط حدی پویایی‌شناسی سیستم، حکایت از اعتبار مدل ارایه شده دارد. در انتها چند سناریو برای افزایش بهره‌وری ارایه شده و بهره‌وری حاصل، به مقدار ۲۵ درصد نسبت به شرایط متداول بهبود یافته است.

کلیدواژه‌ها: ***مدل پویایی‌شناسی سیستم، رادیودارو، مولد رادیو نوکلید، تکنسیم-۹۹m***

A System Dynamics Model for Inventory Decisions in Radionuclide Generators

M. Ghadimi[1], M.A. Shafia*[1], M.S. Pishvaee[1], B. Fallahi[2]
1. School of Industrial Engineering, Iran University of Science and Technology, P.O.Box: 1311416846, Tehran-Iran
2. Research Center for Nuclear Medicine, Dr Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, P.O.Box: 1411713135, Tehran-Iran

Abstract: A system dynamics model for simulating radionuclide generators inventory management decisions is presented in this research report. The radiopharmaceutical is generated gradually from another radioactive element, so called mother element in the radionuclide generators, and after each extraction of the produced radioactive material, so called elution, the radiopharmaceutical is produced in the proportion of the residue from the mother element. Based on the remained mother element, production time dependence, mutual interaction of variables, nonlinear distribution function, and reproduction, lead to the incremental complexity of the mathematical model and cause the model making affair harder in common place operation research methods. In the proposed model appeared in this report, the above-mentioned factors are modeled and due to the nature of system dynamics models' development and the possibility of developing the boundary of the model, the feasibility of utilizing the model, as a basic one, in more complex modeling affairs is presented. The model behavior re-production tests and the system dynamics' extreme conditions, illustrate the validity of the proposed model. Ultimately, in this paper, several scenarios for the productivity raise are illustrated and twenty five percent improvement has been shown compared to the conventional models.

Keywords: ***System Dynamics Model, Radiopharmaceutical, Radionuclide Generator, Technetium-99m***

*Email: omidshafia@gmail.com
تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۷/۲۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۲/۲۷

۱. مقدمه

تحلیل عملکرد اندام‌ها، نظیر فعالیت بیش از اندازه‌ی سلول‌های سرطانی، تنها با پویش هسته‌ای و با استفاده از رادیوداروها که نقش بی‌بدیلی در تأمین سلامت بشر دارند میسّر است [۱]. مولدهای رادیونوکلید، نقش مهمی را در تأمین رادیوداروی مورد نیاز دارند. مولد رادیونوکلید، سیستمی است که داخل خود، مخلوطی از دو رادیونوکلید مادر و دختر را در خود دارد. سیستم طوری طراحی شده است که هسته‌ی دختر که به مرور با واپاشی مادر- هسته تولید می‌شود، قابل تفکیک از آن باشد. فرایند تفکیک دختر از مادر دوشیدن نامیده می‌شود [۲]. یکی از مهم‌ترین مولدها، مولد تکنسیم-۹۹m است. طبق گزارش آژانس بین‌المللی انرژی اتمی، در بیش از ۸۰ درصد تصویرگیری‌های انجام شده در جهان، از مولد تکنسیم-۹۹m استفاده می‌شود. در سال ۲۰۰۸، حدود ۲۵ میلیون تصویرگیری در جهان با این رادیودارو انجام شده است. با احتساب افزایش سالانه، در سال ۲۰۱۷ به حدود ۸۸ میلیون مورد افزایش می‌یابد [۳]. با توجه به جای‌گزین ناپذیر بودن این رادیودارو، افزایش بهره‌وری استفاده از مواد اولیه در آن‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است. بسیاری از کالاهای موردنیاز بشر از نظر تولید و نگه‌داری، ماهیتی حساس به زمان دارند. رادیوداروها نیز ازجمله مواردی هستند که علاوه بر زوال‌پذیری، برای تحقق بسیاری از فرایندهای تشخیصی یا درمانی، ضروری هستند. با توجه به ماهیت مشابه مولدها، با حفظ کلیت، به منظور ملموس بودن متغیرها و واژگان، از مثال مولد تکنسیم-۹۹m در کل متن استفاده شده است.

به علت ماهیت مولد، موجودی آن را به یک باره نمی‌توان مصرف نمود و باید به‌مرور زمان که تکنسیم-۹۹m تولید می‌شود، با دوشیدن از آن بهره جست. با هر بار دوشیدن مولد، مقدار موجودی تکنسیم-۹۹m در آن صفر شده و مجدداً، با توجه به مقدار باقی‌مانده‌ی مولیبدن-۹۹ در داخل مولد، سطح موجودی تدریجاً افزایش می‌یابد. ماهیت پویای مولد و وابستگی پرتوزایی حاصل به دفعه‌ها و زمان‌بندی دوشیدن، به کل مسأله ماهیت پویا می‌دهد. این ماهیت و تطابق تقاضا با میزان پرتوزایی به‌دست آمده، در پژوهش‌های پیشین بررسی نشده و خلأ پژوهشی در این فضا، در نظر گرفتن این مسأله به‌صورت یکپارچه با تصمیم‌های مدیریت موجودی است. در پژوهش حاضر، مدل پویایی‌شناسی سیستم مدیریت موجودی مولد رادیونوکلیدهای دارویی ارایه شده است. این مدل قابلیت شبیه‌سازی تصمیم‌های گرفته شده را دارد و علاوه بر بهره‌گیری از دیدگاه کل‌نگر[۱]، امکان شبیه‌سازی سناریوهای مختلف را میسّر می‌سازد. هم‌چنین با استفاده از روش شبیه‌سازی سناریوهای ارایه شده در نرم‌افزار پاورسیم استودیو[۲] نسخه‌ی ۱۰، کارایی سناریوها شبیه‌سازی شده است. در ادامه‌ی مقاله، در بخش دوم به مرور ادبیات پرداخته شده است. سپس در بخش سوم، مسأله تبیین شده است و در بخش چهارم، روش شناسی پویایی سیستم، مدل‌سازی، شبیه‌سازی و اعتبارسنجی مدل انجام شده است. در بخش پنجم سناریوهای مختلف شبیه‌سازی و نتیجه‌های عددی آن تحلیل شده است و در بخش ششم، جمع‌بندی و نتیجه‌گیری شده است.

۲. مرور ادبیات

پژوهش‌های متعددی در خصوص مواد زوال‌پذیر انجام شده است؛ زوال‌پذیری را کاهش سودمندی کالای اولیه به علت خرابی، واپاشی، فساد، تبخیر، کهنه شدن، کاهش مطلوبیت و یا ارزش حاشیه‌ای محصول تعریف کرده‌اند [۴]. در پژوهش دیگری، برحسب نوع و ماهیت محصول‌های فسادپذیر، آن‌ها به سه دسته تقسیم شده‌اند؛ دسته‌ی نخست، مواد فسادپذیری هستند نظیر داروها که حداکثر عمر مشخصی دارند که بر اساس قانون‌ها یا استانداردها مشخص است. در بسیاری از مقاله‌ها، فسادپذیری معادل زوال‌پذیری به کار رفته است [۵].

دسته‌ی دوم، آن‌هایی هستند مثل میوه‌ها، سبزی‌ها و لبنیات که با گذشت زمان، کاربرد خود را از دست می‌دهند.

دسته‌ی سوم، ماهیت حساس به زمان نداشته و با گذشت زمان، ماهیت خود را از دست نمی‌دهند، اما در طول زمان مطلوبیت خود را از دست می‌دهند، نظیر محصول‌های رایانه‌ای، محصول‌های مد و یا محصول‌های مبتنی بر اطلاعات نظیر روزنامه.

از منظر وابستگی به زمان، زوال‌پذیری برخی از مواد به‌صورت زمان ثابت، یا پنجره‌ای در نظر گرفته می‌شود؛ خون و مواد لبنی از این دسته هستند. دسته‌ای دیگر، به‌صورت تابعی احتمالی از زمان هستند، نظیر محصول‌های تازه‌ی کشاورزی و داده‌های پرتوزا که با گذشت زمان، مطلوبیت خود را از دست می‌دهند [۶].

رادیودارو، کالایی است که در ساختار شیمیایی آن از هسته‌های پرتوزا استفاده شده است. برای کاهش مقدار تابش دریافتی در بیماران، در پزشکی هسته‌ای از رادیونوکلیدهای دارای نیم- عمر کوتاه استفاده می‌کنند [۷]. بنابراین، ازنظر دسته‌بندی که پیش‌تر ارایه شد، مولد رادیونوکلید به‌صورت پیوسته در زمان، دچار واپاشی شده و در دسته‌ی دوم قرار می‌گیرد.

در تعدادی مقاله‌ی مروری، محصول‌های زوال‌پذیر به صورت جامع مرور و نوع‌های آن‌ها با جزییات دسته‌بندی شده است [۶، ۸، ۹-۱۰]. رأفت [۶]، دسته‌ی دیگری به مواد حساس به زمان اختصاص داده است که با دیگر اثرها متفاوت‌اند، آنانی که نظیر برخی نوشیدنی‌ها و غذاها و محصول‌های عتیقه و کلکسیونی با گذشت زمان، به مطلوبیت آن‌ها افزوده می‌شود.

محصول‌های زوال‌پذیر مدل شده به‌صورت پیوسته، نظیر تابع ویبول[۳] دو و سه پارامتری و هم‌چنین تابع نمایی منفی که حالت خاصی از توزیع ویبول است را می‌توان در اثرهای نویسندگان زیر مشاهده نمود. قاره و شرادر [۱۱] معادله‌ی دیفرانسیل واپاشی و اولین مدل نمایی منفی را ارایه کردند. کوورت و فیلیپ [۱۲] مدیریت موجودی مواد با نرخ زوال متغیر را با استفاده از تابع ویبول دو پارامتری مدل‌سازی نمودند. فیلیپ، مدل قبلی خود را برای تابع ویبول سه پارامتری توسعه داد [۱۳].

جالان و همکاران [۱۴] فرض‌های افزایش خطی تقاضا و مجاز بودن کمبود را به مدل ویبول دو پارامتری اضافه کردند. چاکرابرتی و همکاران [۱۵] تقاضا را برحسب زمان به صورت متغیر در نظر گرفته و با مجاز دانستن کمبود، از تابع ویبول سه پارامتری بهره جستند. وو و همکاران [۱۶] علاوه بر در نظر گرفتن تابع ویبول برای زوال‌پذیری، تابع تقاضا را به صورت تابع رمپ[۴] در نظر گرفتند. وو و همکاران با ارایه‌ی مدلی کلی‌تر علاوه بر زوال‌پذیری بر حسب تابع ویبول، متغیر بودن تقاضا بر حسب زمان، هزینه‌ی نگه‌داری را نیز به صورت پیوسته در نظر گرفتند و با توجه به عدم امکان ارایه‌ی حل بهینه به صورت تحلیلی، مسأله را به کمک رایانه حل نمودند [۱۷]. آن‌ها برخی از مواد از قبیل داروها، فیلم‌های عکاسی، قطعه‌های الکترونیکی و مواد پرتوزا را که امکان به کارگیری مدلشان در آن‌ها متصور بود نام بردند. وو، علاوه بر زوال‌پذیری بر حسب تابع ویبول، متغیر بودن تقاضا بر حسب زمان را به صورت رمپ و هزینه‌ی کمبود را نیز بر حسب زمان در نظر گرفت [۱۸]. وو تقاضا را بر حسب زمان، متغیر، و کمبود و تعویق بخشی[۵] را نیز مجاز در نظر گرفته، واپاشی را با تابع ویبول مدل کرد [۱۹]. وی در کار بعدی خود شروع با کمبود موجودی را نیز به فرض‌ها اضافه نمود [۲۰]. گیری و همکاران [۲۱]، یک مدل تعیین نقطه‌ی بهینه‌ی سفارش برای حالت تک محصولی تک دوره‌ای را، با تابع واپاشی ویبول و تقاضا را با تابع رمپ توسعه داده، و سپس مدل را در افق برنامه‌ریزی نامحدود، حل و نقطه‌ی بهینه را محاسبه کردند [۲۱]. اسکوری و پاپاچریستوس [۲۲] با فرض نامحدود بودن افق برنامه‌ریزی، با در نظر گرفتن منحنی تقاضا بر حسب زمان به صورت مقعر لگاریتمی[۶]، و با فرض مجاز بودن کمبود، عقب‌افتادگی تحویل و زوال‌پذیری محصول، مدلی را ارایه دادند. آن‌ها هزینه‌ی عقب‌افتادگی را به صورت نمایی منفی برحسب زمان تأخیر محاسبه نمودند. گوش و چادهوری [۲۳] با فرض‌های تأمین فوری، تقاضا متغیر مرتبه‌ی دوم از زمان و واپاشی ویبول دو پارامتری، یک مدل سطح موجودی ارایه کردند. آن‌ها هم‌چنین، یک مدل نقطه‌ی بهینه‌ی سفارش برای افق برنامه‌ریزی نامحدود، برای تقاضای مرتبه‌ی دوم بر حسب زمان، مجاز بودن کمبود و زوال‌پذیری طبق تابع کسری زمان، ارایه و میزان و نقطه‌های بهینه‌ی سفارش را محاسبه نمودند [۲۴]. موخوپدهیای و همکاران [۲۵] مدل خود را که در آن زوال‌پذیری با تابع ویبول دو پارمتری در نظر گرفته شده است، با فرض تقاضای متغیر بر حسب قیمت ارایه نموده‌اند. شاووها دنگ [۲۶] تقاضا را به صورت تابع رمپ بر حسب زمان در نظر گرفته و زوال‌پذیری را با ویبول مدل‌سازی کرد. وی برخی فرض‌های زاید مرجع [۱۶] را حذف و با نامحدود در نظر نگرفتن افق برنامه‌ریزی مدل عمومی‌تری را ارایه نمود. وی و همکاران [۲۷] با در نظر گرفتن بهینگی هم‌زمان در همکاری تولیدکننده و خرده‌فروش با فرض‌های تقاضای ثابت و زوال موجودی برحسب تابع ویبول، محدودیت انبار خرده‌فروش و چند بار تحویل به ازای یک سفارش، مدل یکپارچه‌ی تولید- موجودی را ارایه دادند. الخدهایری و تادج [۲۸] مدل کنترل بهینه‌ی تولید و موجودی مواد زوال‌پذیر را بر حسب تابع ویبول دو پارمتری ارایه کردند. لو و همکاران [۲۹] یک مدل یکپارچه‌ی مدیریت تولید و موجودی ارایه کردند که هم‌زمان دیدگاه تولیدکننده و خرده‌فروش را در نظر می‌گیرد. تغییر نرخ زوال، تعویق بخشی، تورم، عیب‌های فرایند تولید و چند بار تحویلی از

فرض‌های این مدل است. اسکوری و همکاران یک مدل موجودی را با فرض نرخ تقاضای رمپ، نرخ زوال موجودی به صورت تابع ویبول، تعویق بخشی و تقاضای پاسخ داده نشده ارایه کردند که هر دو حالتِ شروع بدون کمبود دوره و شروع با کمبود دوره منظور شده است [۳۰]. روی و چادهوری [۳۱] در پژوهش خود، نرخ تعویق وابسته به زمان، تابع زوال ویبول دو پارامتری، و تقاضا را تابعی از قیمت در طول زمان در نظر گرفتند و قیمت را بر حسب میزان تعویق تعیین و هزینه‌ی کل را بهینه کردند. بگوم و ساهو [۴] بیان کردند که تابع عمر بسیاری از مواد را می‌توان برحسب توزیع ویبول نمایش داد. نمایش تقاضا نیز برحسب تابعی از زمان ممکن است، بر این اساس مدل موجودی اقتصادی درجه دومی را از موجودی و تقاضا با فرض مجاز بودن کمبود ارایه دادند. مولونه و همکاران [۳۲] با تغییر در مدل سنتی نقطه‌ی بهینه‌ی سفارش، نرخ تولید ثابت برحسب میزان موجودی، و تقاضا را نیز تابعی از قیمت در نظر گرفتند. هم‌چنین آن‌ها، عمر محصول‌ها را نیز به صورت تصادفی با تابع توزیع ویبول سه پارامتری در نظر گرفتند. بهونیا و شیخ [۳۳] دو مدل برای موجودی اقلام زوال‌پذیر با تقاضای متغیر برحسب قیمت فروش و نرخ تبلیغ‌ها ارایه دادند. تنها در دو مرجع [۱۷] و [۳۲] کاربرد عملی از مدل ذکر شده است: کاربرد مدل در فیلم‌های عکاسی، قطعه‌های الکترونیکی و مواد پرتوزا و هم‌چنین داروها، مواد غذایی، سبزی‌ها و میوه‌ها در نظر گرفته شده است. اما ناهمیاس [۳۴]، در کتاب خود با عنوان مدل‌های موجودی فسادپذیر، عنوان کرده است که در نظر گرفتن تابع نمایی منفی برای اکثر محصول‌ها، واقعی نیست و به دلیل گیرایی ابعاد ریاضی و مدل‌سازی آن است که برخی نویسندگان برای مدل‌سازی محصول‌های غذایی و تازه از آن استفاده کرده‌اند. به‌عنوان نمونه در زنجیره‌ی تأمین موز، اگر تابع‌نمایی منفی در نظر گرفته شود، به این معنی است که کسری از موجودی به‌صورت روزانه از بین می‌رود، در حالی‌که در عمل این‌گونه نیست. تنها کاربرد واقعی مدل پیوسته نمایی منفی، در مواد پرتوزا است.

پژوهش‌گران محدودی به‌صورت خاص به بهینه‌سازی موجودی رادیوداروها، به‌ویژه مولدها پرداخته‌اند؛ از جمله باکر و یوربان [۳۵] با توجه به نیم- عمر بالای چشمه‌ی استریل‌کننده‌های هسته‌ای با رادیونوکلید کبالت ۶۰، تقاضا را مشابه موجودی در نظر گرفته و با تابع توزیع نمایی منفی مدل کرده و مدل بهینه‌ی اقتصادی سفارش[۷] را ارایه داده‌اند. آلس [۳۶] یک مدل زمان‌بندی مراجعه‌ی بیماران برای بهینه‌سازی مصرف رادیودارو ارایه کرده که با توجه به زمان متفاوت انواع عملیات تصویرگیری هسته‌ای، کاهش زمان بی‌کاری دستگاه و کاهش زمان انتظار بیماران را برنامه‌ریزی نموده است. با توجه به نیم- عمر بسیار کوتاه (در حدود دو ساعت) رادیوداروهای مقطع‌نگاری گسیل پوزیترون (پت)، وی زوال‌پذیری را به‌صورت پنجره‌ای در نظر گرفته است. او مدیریت موجودی را مدنظر قرار نداده است.

اکروتیریاناکیس و چاکرابورتی [۳۷] یک مدل مسیریابی برای بهینه‌سازی مسیریابی رادیوداروهای مقطع نگاری گسیل پوزیترون ارایه کرده‌اند، با توجه به نیم- عمر بسیار کوتاه (کم‌تر از دو ساعت) رادیودارو و استانداردهای سخت‌گیرانه، آن‌ها زوال‌پذیری را به‌صورت پنجره‌ی زمانی در نظر گرفته و پس از گذشت زمان انقضا، محصول را از دست رفته به‌حساب آوردند.

از معدود پژوهش‌هایی که مطابق واقع کار شده، پژوهشی است که امانس [۳۸] انجام داده است. وی روشی را برای بهینه‌سازی مدیریت موجودی مولدهای رادیونوکلید ارایه کرده است. وی به نوبه‌ی خود به خوبی سعی بر حل این مسأله نموده است، اما با توجه به امکانات محدود محاسباتی زمان نگارش، فرض‌های وی برای امکان‌پذیر شدن مدل‌سازی و حل این مسأله، نظیر پیوستگی، مشتق‌پذیری و استفاده از موجودی رادیونوکلید مادر به‌جای مقدار موجودی قابل استفاده (مقدار موجودی رادیونوکلید دختر در مولد) باعث فاصله‌ی شایان توجه از واقعیت شده است. به علاوه، پیچیدگی روش ارایه شده باعث شده که به‌رغم گذشت پنجاه سال، در مدیریت موجودی رادیونوکلیدها از این روش استفاده نشود؛ امانس خود نیز در توسعه‌های آتی، ساده کردن مدل و افزایش دقت را پیشنهاد داده است.

در مقاله‌ی حاضر، به‌علت انعطاف‌پذیری روش‌شناسی مورد استفاده، فرض‌های غیرواقعی «استفاده از موجودی رادیونوکلید مادر به‌جای دختر»، «پیوستگی» و «مشتق‌پذیری» به شرایط واقعی تغییر یافته است. سادگی و دقت بالای مدل نیز از دیگر مزیت‌ها هستند. هم‌چنین با توجه به ماهیت مدل‌های شبیه‌سازی، اعتبارسنجی با مقایسه‌ی شرایط واقعی قابل انجام است و برای توسعه‌ی مدل و اضافه کردن فرض‌های جدید- برخلاف

مدل‌سازی ریاضی متداول در پژوهش در عملیات- نیازی به بازتولید مدل از ابتدا نیست و توسعه‌ی مرز مدل به سادگی قابل انجام است.

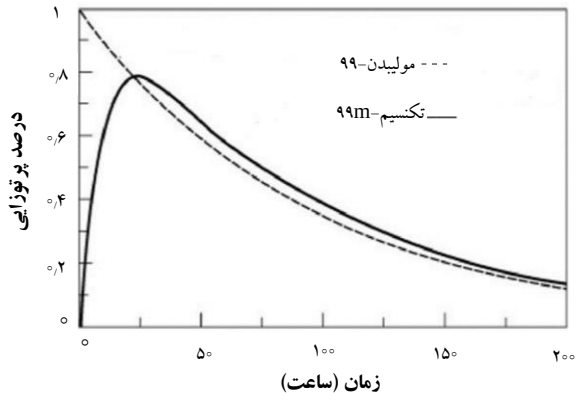
هم‌چنین می‌توان مدل‌های توسعه یافته را با استفاده از نرم‌افزار متنوعی نظیر انی‌لاجیک[۸]، آی‌تینک- ای- استلا[۹]، پاورسیم[۱۰] و ونسیم[۱۱] حل نمود [۳۹].

برخلاف تمامی پژوهش‌هایی که تابع عمر محصول را نمایی منفی یا ویبول در نظر گرفته‌اند و تمامی موجودی، همان‌گونه که در شکل ۱ مشخص شده، در صورت وجود تقاضا قابل‌مصرف است. در مولدهای رادیونوکلید، عمر ماده‌ی اولیه‌ی مولد نمایی منفی بوده و محصول نهایی، با واپاشی ماده‌ی اولیه تولید می‌شود و مصرف یک‌باره‌ی آن ممکن نیست.

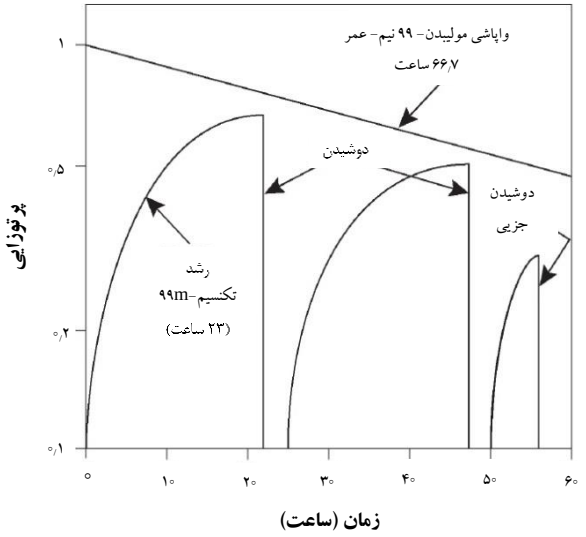
بر اساس دسته‌بندی رأفت [۶]، مطابق شکل ۱، می‌توان برای مولد رادیونوکلید، دو مرحله در نظر گرفت: مرحله‌ی تولید محصول، که در آن محصول نهایی (تکنسیم-۹۹m) در مولد افزایش یافته و به بیشینه مقدار خود می‌رسد، در این مرحله با گذشت زمان، مقدار ماده‌ی مؤثر و کاربردپذیری محصول افزایش می‌یابد؛ و مرحله‌ای که در آن محصول شروع به نزول کرده و در زمره‌ی زوال‌پذیرها درمی‌آید. البته با تکرار فرایند دوشیدن، پس از هر بار دوشیدن، موجودی تکنسیم-۹۹m تقریباً صفر شده و مجدداً رشد و نزول آن رخ می‌دهد.

به‌رغم مصرف بیش از ٪۸۰ تکنسیم-۹۹m در بین رادیوداروها، پژوهش‌های اندکی برای بهینه‌سازی موجودی آن انجام شده است و غیر از پژوهش امانس، پژوهشی در خصوص بهینه‌سازی موجودی یا تعیین نقطه‌ی سفارش مولدهای رادیونوکلید مشاهده نمی‌شود. بنابراین، نیاز به این مهم را در اثرهای مرتبط می‌توان یافت. به‌عنوان‌مثال به‌رغم افزایش تقاضای تصویرگیری هسته‌ای، تقاضای مولدها در سال‌های اخیر کاهش یافته و یکی از دلیل‌های این کاهش در مقاله‌ی فیلزن و همکاران [۴۰] افزایش دفعه‌های دوشیدن مولد در یک روز بیان شده است.

در منبع‌های پزشکی هسته‌ای، با توجه به تابع عمر تکنسیم-۹۹m که تقریباً پس از ۲۴ ساعت به بیشینه مقدار خود می‌رسد، دوشیدن بهینه روزانه در نظر گرفته می‌شود. همان‌گونه که در شکل ۲ مشخص است، ناسم[۱۲] نیز یکی از دلیل‌های کاهش تقاضای مولد تکنسیم-۹۹m را دوشیدن جزیی[۱۳] عنوان کرده است.



شکل ۱. مقدار پرتوزایی در طول زمان [۲].



شکل ۲. دوشیدن جزیی [۴۱].

همان‌گونه که در مرور ادبیات مشاهده می‌شود، پژوهش‌های محدودی برای بهینه‌سازی موجودی مولدهای رادیونوکلید انجام شده که به‌رغم صراحت برخی منبع‌ها بر امکان بهینه‌سازی و کاهش تقاضای مواد اولیه، برای افزایش بهره‌وری مولدهای رادیونوکلید، پژوهشی ویژه انجام نشده است. با توجه به غیرخطی بودن تابع‌ها، آمیخته بودن آن با عددهای درست و غیرمحدب بودن فضای مسأله، امکان حل مسأله به صورت دقیق میسّر نیست، بنابراین در پژوهش حاضر، مدل پویایی‌شناسی سیستم ارایه شده است که تمامی این مسایل را به صورت هم‌زمان در مدل لحاظ کرده و با انجام شبیه‌سازی، قابلیت پیش‌بینی تصمیم‌ها و اتخاذ تصمیم‌های بهینه را فراهم کرده است؛ در این مدل با توجه به ماهیت مولد هر متغیر، بسته به ماهیت آن، پیوسته یا گسسته در نظر گرفته شده است [۴۱].

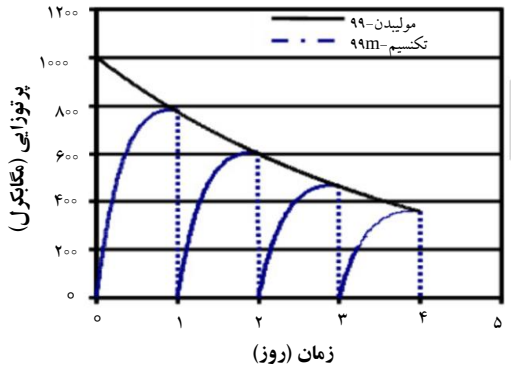
۳. تعریف مسأله

۱.۳ ساختار و عملکرد مولد

هسته‌های پرتوزا با تابع نمایی منفی واپاشیده می‌شوند؛ زمانی که پس از گذشت آن تعداد هسته‌های پرتوزا به نصف تعداد هسته‌های اولیه می‌رسند، نیم- عمر نامیده می‌شود [۴۲].

در مولدهای رادیونوکلید، از واپاشی یک رادیونوکلید با نیم- عمر نسبتاً کوتاه یا متوسط، که رادیونوکلید مادر نامیده می‌شود، یک رادیونووکلید با نیم- عمر کوتاه‌تر که رادیونوکلید دختر نامیده می‌شود، به وجود می‌آید. رادیونوکلید دختر به‌عنوان رادیودارو استفاده می‌شود. به‌منظور کاهش اثرهای پرتوزایی رادیودارو بر بیمار، هسته‌های پرتوزا با مشخصه‌های ویژه‌ای انتخاب می‌شوند، نیم- عمر کوتاه و پرتوزایی نسبتاً کم، از موارد مهم هستند. نیم- عمر کوتاه، شرایط نگه‌داری و مدیریت موجودی را بسیار مشکل می‌کند. شرایط آرمانی این است که یک هسته‌ی پرتوزا با نیم- عمر نسبتاً بلند وجود داشته باشد که پس از واپاشی، هسته‌ی دختر آن نیز ناپایدار باشد و نیمه- عمر کوتاه‌تری داشته باشد. تکنسیم-۹۹m با استفاده از مولد تکنسیم-۹۹m تولید می‌شود. مولیبدن-۹۹، با نیم- عمر ۶۶٫۷ ساعت و هسته‌ی دختر آن، تکنسیم-۹۹m با نیم- عمر شش ساعت، دارای شرایط آرمانی هستند که باعث شده است، بیش از ۸۰ درصد کاربرد رادیوداروهای تشخیصی مورد استفاده در دنیا را به خود اختصاص دهد.

اتم‌های مولیبدن-۹۹ ترکیبی پایدار با هسته‌ی آلومینیمی مولد تشکیل می‌دهند، اما ترکیب تکنسیم حاصل از واپاشی با هسته‌ی آلومینیمی ناپایدار بوده و در محلول آب‌نمک اطراف هسته، رها می‌شوند. برای دوشیدن مولد، با استفاده از یک محفظه‌ی خلأ استریل شده، محلول آب‌نمک از مولد تخلیه شده و آب‌نمک استریل جدید وارد آن می‌شود. پس از گذشت حدود ۲۴ ساعت، مقدار تکنسیم-۹۹m به بیشینه مقدار خود می‌رسد و با گذشت زمان، نسبت تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹ و تکنسیم-۹۹m ثابت می‌ماند که در شکل ۱ مشاهده می‌شود. این مرحله تعادل گذرا نامیده می‌شود. همان‌گونه که در شکل ۳ مشخص است، اغلب، شروع تعادل گذرا، زمان آرمانی برای دوشیدن در نظر گرفته می‌شود.



شکل ۳. دوشیدن مولد و کاهش پرتوزایی رادیونوکلید دختر [۴۲].

با توجه به تغییر موجودی قابل حصول تکنسیم-۹۹m در طول زمان، در عرضه این، برحسب «ظرفیت اسمی» در «زمان درجه‌بندی»[۱۴] مولد معین می‌شود. زمانی که توسط تأمین‌کننده، تولید مقدار مشخصی از رادیودارو تضمین شده است، «زمان درجه‌بندی» نامیده می‌شود [۴۳] و مقدار قابل حصول در این دوشیدن، «ظرفیت اسمی» مولد نامیده می‌شود.

ظرفیت اسمی مولد، برحسب مقدار پرتوزایی آن مشخص می‌شود؛ مثلاً در یک مولد ۱۰۰۰ میلی‌کوری درجه‌بندی شده برای ساعت ۸ صبح شنبه، مقدار مشخصی مولیبدن-۹۹ قرار گرفته است که در ساعت ۸ صبح روز شنبه، به تعادل گذرا رسیده باشد و ۱۰۰۰ میلی‌کوری رادیوداروی تکنسیم-۹۹m در اولین دوشیدن تولید کند. مطابق شکل ۲، در دوشیدن مرتبه‌ی اول، ۱۰۰۰ میلی‌کوری رادیودارو تولید می‌شود و در روزهای بعد، به‌تدریج کاهش می‌یابد.

برای بهینه‌سازی و کاهش مصرف مولیبدن-۹۹، زمان درجه‌بندی، مطابق شکل ۱ معادل نقطه‌ی بیشینه‌ی موجودی رادیودارو در نظر گرفته می‌شود؛ براساس محاسبه‌های دقیق، با تنظیم مقدار اولیه‌ی مولیبدن-۹۹ داخل مولد این امر انجام می‌شود.

۲.۳ فرایند تعیین تقاضا

مولد با توجه به نیم- عمر کوتاهش، در اکثر مرکزهای تشخیصی، به‌صورت هفتگی جای‌گزین می‌شود. در هر سفارش، تعداد مولد و مقدار پرتوزایی اسمی برحسب بکرل یا میلی‌کوری مشخص می‌شود. متخصص‌های پزشکی هسته‌ای، با توجه به شرایط هر بیمار و نوع پویش مورد نیاز، مقدار پرتوزایی مشخصی از رادیودارو را تجویز می‌کنند، مثلاً برای پویش قلب، حدود ۶۰ میلی کوری در دو مرحله به بیمار تزریق می‌شود. براساس اطلاعات آماری یک

مرکز پزشکی هسته‌ای در تهران، تعداد متوسط پویش‌ها و متوسط دز مورد نیاز تعیین و تقاضای متوسط روزانه مشخص می‌شود.

۳.۳ مفروضات مسأله و تصمیم‌های امکان‌پذیر

اگر با دوشیدن لحظه‌به‌لحظه، پرتوزایی تک-تک اتم‌های تکنسیم-۹۹m قابل بهره‌برداری باشد، از یک مولد ۱۰۰۰ میلی‌کوری، در مدت شش روز، مقدار ۱۱٫۰۱۵میلی‌کوری رادیودارو به دست می‌آید. اما در عمل چنین حالتی مقدور نیست و در دوشیدن متداول با فاصله‌های بیست‌وچهارساعته، مقدار ۳٫۶۲۸ میلی‌کوری رادیودارو به دست می‌آید. هم‌چنین حداقل پرتوزایی یک‌بار دوشیدن، باید از دز مورد نیاز برای پویش یک مریض بیش‌تر باشد، در غیر این صورت، محلول دوشیده شده به کار نمی‌آید؛ مثلاً در صورتی‌که در ساعات کاری به فاصله‌ی یک‌ساعت دوشیدن انجام شود، حدود ۶۰۰۰ میلی‌کوری به دست خواهد آمد و محدودیت نیز نقض نمی‌شود.

ظرفیت اسمی مولد، تناسب مستقیم با تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹ دارد. بنابراین با کمینه کردن ظرفیت اسمی مولدهای مصرفی در یک بازه‌ی زمانی، می‌توان نیاز کشور به تأمین ماده‌ی اولیه را کاهش داد. بنابراین با تعیین زمان سفارش، میزان سفارش و تعیین فاصله‌های بین دوشیدن، سناریوهای مختلف شبیه‌سازی شده و بهترین سناریو انتخاب می‌شود.

۴. روش‌شناسی

۱.۴ ارایه‌ی مدل ریاضی

معادله‌های فیزیک هسته‌ای مورد استفاده

قاعده‌های مبنایی فیزیک هسته‌ای رادیوداروها، این است [۴۲]

$$N_P(t) = N_P(\circ) \times e^{-\lambda_P t} \quad (۱)$$

$$\mathcal{A}_P(t) = \lambda_P N_P(t) = \lambda_P N_P(\circ) e^{-\lambda_P t} = \mathcal{A}_P(\circ) e^{-\lambda_P t} \quad (۲)$$

$$\frac{dN_P(t)}{dt} = -\mathcal{A}_P(t) \quad (۳)$$

$$\mathcal{A}_D(t) = \mathcal{A}_P(\circ)\left(\frac{\lambda_D}{\lambda_D - \lambda_P}\right)(e^{-\lambda_P t} - e^{-\lambda_D t}) \quad (۴)$$

$$۱\ Ci = ۳٫۷ \times ۱۰^{۱۰}\ s^{-۱} \quad (۵)$$

$$۱\ Bq = ۱\ s^{-۱} \quad (۶)$$

رابطه‌ی ۱ بیان تعداد اتم‌های پرتوزای مادر، در هر زمان است. رابطه‌ی ۲ فعالیت پرتوزایی اتم‌های پرتوزای مادر در زمان t، است. رابطه‌ی ۳ تعداد واپاشی‌های اتم‌های پرتوزای مادر در یکای زمان است. فعالیت پرتوزایی اتم‌های دختر، توسط رابطه‌ی ۴ بیان شده است. رابطه‌های ۵ و ۶ رابطه‌های بین کوری و بکرل هستند.

ثابت واپاشی هر ماده بر اساس نیم- عمر آن، چنین به دست می‌آید

$$\lambda_x = \frac{\ln(۲)}{(t_{۱/۲})_x} \quad (۷)$$

زمان لازم برای رسیدن فعالیت هسته‌های دختر به بیشینه مقدار خود این است

$$(t_{max})_D = \frac{\ln(\lambda_P/\lambda_D)}{(\lambda_P - \lambda_D)} \quad (۸)$$

برخی از پژوهش‌گران دریافته‌اند که تمام تکنسیم-۹۹m محاسبه شده بر اساس رابطه‌های بالا، از مولد قابل دوشیدن نیست، به عنوان مثال، بنا به اظهارات ساها [۴۴] ۸۷ درصد اتم‌های مولیبدن-۹۹ به تکنسیم-۹۹m تبدیل و ۱۳ درصد به صورت مستقیم به تکنسیم-۹۹ واپاشیده می‌شوند. با توجه به پویایی مدل، این مسأله نیز اعمال شده است.

مدل ریاضی

مدل ریاضی به شرح زیر ارایه می‌شود:

شاخص‌ها

n: شاخص دوره؛

d: شاخص روز؛

e: شاخص فراوانی دوشیدن در یک روز؛

Cat: زمان درجه‌بندی؛

DeT : زمان تحویل.

متغیرها

TO: زمان بین سفارش‌ها (برحسب روز)؛

E_{de}: دوشیدن مرتبه‌ی e ام در روز d ام؛

GNC: مقدار ظرفیت اسمی مولد (فعالیت در لحظه‌ی آغاز)؛

$\mathcal{A}_D(t)$: مقدار فعالیت تکنسیم-۹۹m در زمان t؛

$\mathcal{A}_D(E_{de})$: مقدار فعالیت تکنسیم-۹۹m به دست آمده در دوشیدن مرتبه‌ی e ام روز d ام؛

m_E: کمینه‌ی قابل استفاده در هر بار دوشیدن؛

AC: متوسط هزینه‌ی روزانه‌ی یک دوره؛

پارامترها

DWH: تعداد ساعت‌های کاری در روز؛

λ_D: ثابت واپاشی دختر (تکنسیم-۹۹m)؛

λ_P: ثابت واپاشی مادر (مولیبدن-۹۹)؛

MAN: بیش‌ترین پرتوزایی مورد نیاز برای انجام یک تصویرگیری؛

DNA: تقاضای روزانه (برحسب میلی‌کوری) برای انجام تصویرگیری؛

TS: افق برنامه‌ریزی؛

CF: هزینه‌ی ثابت برای هر بار سفارش‌دهی؛

CV: هزینه‌ی متغیر هر میلی‌کوری ظرفیت اسمی مولد.

با توجه به نیم- عمر تکنسیم-۹۹m، در صورت استفاده نشدن رادیوداروی دوشیده شده، در ساعت ۱۴ یعنی پس از گذشت ۶ ساعت تنها ۵۰۰ میلی‌کوری از پرتوزایی دارو باقی‌مانده است.

$$\text{Min AC} = (\text{VC} * \text{GNC} + \text{FC}) / \text{TO} \quad (۹)$$

$$\text{Min} \sum_{n}^{TS/TO} \text{GNC} \qquad \text{s.t}: \quad (۱۰)$$

$$\sum_{e=1}^{DWH/TE} \mathcal{A}_D\left(E_{de}\right) \geq DAN \quad \forall d \quad (۱۱)$$

$$\mathcal{A}_D\left(E_{de}\right) \geq MAN \quad (۱۲)$$

در رابطه‌ی ۹، متوسط هزینه‌ی یک دوره‌ی سفارش‌دهی کمینه می‌شود، برای هم‌مقیاس نمودن دوره‌های مختلف سفارش‌دهی، متوسط هزینه‌ی روزانه‌ی یک دوره منظور شده است. در رابطه‌ی ۱۰ مجموع ظرفیت‌های اولیه کمینه می‌شود. رابطه‌ی ۱۱، برآورده شدن تقاضای روزانه را تضمین می‌کند و در رابطه‌ی ۱۲، بیش‌تر بودن پرتوزایی هر بار دوشیدن از مقدار پرتوزایی مورد نیاز برای یک فرایند الزام می‌شود.

برای بسط رابطه‌های ۱۱ و ۱۲، بسط مقدار پرتوزایی به دست آمده در هر بار دوشیدن -$\mathcal{A}_D(E_{de})$ - لازم است. براساس رابطه‌ی ۴، مقدار پرتوزایی در هر بار دوشیدن عبارت است از:

$$\mathcal{A}_D\left(E_{de}\right) = \mathcal{A}_P\left(\circ\right)\left(\frac{\lambda_D}{\lambda_D - \lambda_P}\right)\left(e^{-\lambda_P t} - e^{-\lambda_D t}\right) \quad (۱۳)$$

که در آن t، زمان سپری شده از آخرین دوشیدن، و $\mathcal{A}_P\left(\circ\right)$، مقدار فعالیت مولیبدن-۹۹ در زمان آخرین دوشیدن است. بنابراین، این رابطه به‌صورت بازگشتی، به $\mathcal{A}_D\left(E_{de-1}\right)$ وابسته است و متغیرهای TO و $\mathcal{A}_P\left(\circ\right)$ در تعیین تعداد دوشیدن و مقدار رادیوداروی به‌دست‌آمده مؤثر هستند و بر همین اساس، ابعاد ماتریس محدودیت‌ها تغییر خواهد کرد.

رابطه‌های ۱۱ و ۱۲، غیرخطی آمیخته با عدد درست هستند، بنابراین با توجه به رابطه‌های پیچیده‌ی مسأله، تغییرهای پویای متغیرها در طول زمان و غیرمحدب بودن فضای حل، روش شبیه‌سازی مدل پویایی‌شناسی سیستم انتخاب شده و بررسی چند سناریوی محتمل استفاده شده است.

۲.۴ روش‌شناسی پویایی سیستم

در این پژوهش از روش‌شناسی پویایی سیستم استفاده شده است. براساس مرجع [۴۵]، این گام‌ها عبارت‌اند از:

۱. تعریف مسأله‌ی پویا و دامنه‌ی آن؛

۲. تعیین متغیرها و ارتباط بین آن‌ها؛

۳. ترسیم نمودار علت و معلول؛

۴. ساختن مدل موجودی و جریان؛

۵. شبیه‌سازی مدل؛

۶. اعتبارسنجی مدل به کمک داده‌های کمی.

متغیرهای درون‌زا از سه نوع حالت، جریان و متغیرهای کمکی هستند. متغیرهای حالت یا انباشت، وضعیت سیستم را مشخص می‌کنند و دارای حافظه بوده و با آزمون تصویر لحظه‌ای مشخص می‌شوند و در هر لحظه، مقدار معینی دارند [۴۵].

۳.۴ ترسیم نمودار مرز مدل

مسأله‌ی پویا و دامنه‌ی آن در بخش ۳، تعریف مسأله، بیان شده است. به‌منظور نمایش شفاف‌تر متغیرها، نمودار مرز مدل در جدول ۱ داده شده است.

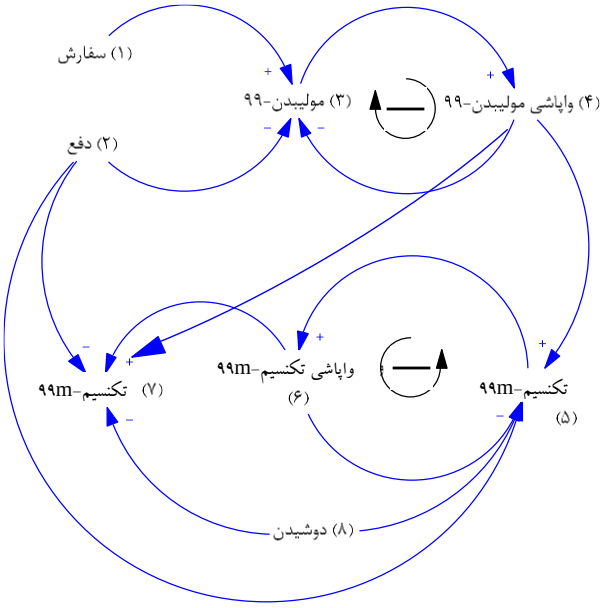
جدول ۱. نمودار مرز مدل

متغیرهای درون‌زا	متغیرهای برون‌زا	متغیرهای خارج از مدل
تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹	ظرفیت اسمی مولد	نایقینی تقاضا
تعداد اتم‌های تکنسیم-۹۹m	دوره‌ی سفارش مولد	تغییر نرخ تقاضا
تعداد اتم‌های تکنسیم-۹۹	ضریب واپاشی مادر و دختر	حداکثر مقدار پرتوگیری
مقدار پرتوزایی حاصل از هر بار دوشیدن	متوسط تقاضای روزانه	ظرفیت دستگاه‌های تصویرگیری
پرتوزایی تکنسیم-۹۹m و مولیبدن-۹۹	حداقل پرتوزایی قابل قبول هر بار دوشیدن	
مقدار واپاشی مولیبدن-۹۹ و تکنسیم-۹۹m	ضریب بهره‌وری تبدیل مولیبدن-۹۹ به تکنسیم-۹۹m	تناسب تعداد عملیات تصویرگیری با پرسنل
فاصله‌های بین دوشیدن مولد		

متغیرهای کمکی که در محاسبه‌ها استفاده شده، و به‌منظور ساده‌سازی شکل‌ها، در آن‌ها نمایش داده نشده‌اند، به شرح زیر هستند. نیم- عمر مادر- هسته و دختر- هسته، زمان شروع و پایان ساعت کاری مرکز پزشکی هسته‌ای، متغیر صفر و یک برای اعمال زمان‌های کاری و غیرکاری، متغیرهای کمکی برای محاسبه‌های مدل نظیر پرتوزایی هر بار دوشیدن و پرتوزایی به‌دست آمده در هر روز. در جدول ۱، متغیرهای مهم در نمودار مرز مدل، نوشته شده است. در مولد، هر سه متغیر اتم‌های مولیبدن-۹۹، تکنسیم-۹۹m و تکنسیم-۹۹ در یک محفظه هستند و تفکیک این متغیرها به علت تفاوت ماهوی آن‌ها از لحاظ شیمیایی، پرتوزایی و دارویی است و بدون این تفکیک، امکان مدل‌سازی رفتار مولد میسّر نیست. عامل‌های مشترک و عمومی در مدل، به‌عنوان متغیرهای درون‌زا که توسط مدل محاسبه و شبیه‌سازی می‌شوند، در نظر گرفته شده‌اند.

۴.۴ ترسیم نمودار علت و معلول

در شکل ۴، نمودار علت و معلول مدیریت موجودی مولد رادیونوکلید ترسیم شده است. با هر بار دریافت سفارش، تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹ افزایش می‌یابد و رابطه‌ی علت ۱-۳ (از متغیر ۱ به ۳)، مثبت است. با هر بار از رده خارج شدن مولد، کل اتم‌های مولیبدن-۹۹ و تکنسیم از مدل خارج می‌شود و رابطه‌های علت ۲-۳، ۲-۵ و ۲-۷ منفی هستند. رابطه‌ی ۳-۴ مثبت بوده و با افزایش تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹، تعداد اتم‌های واپاشیده شده (۴) افزایش می‌یابد. در رابطه‌ی ۱ نسبت مستقیم این دو متغیر نمایش داده شده است. با افزایش واپاشی، تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹ کاهش می‌یابد و رابطه‌ی علت ۴-۳ منفی است. بنابراین حلقه‌ی ۳-۴-۳، منفی است و براساس مرجع [۴۵]، هدفجو است.



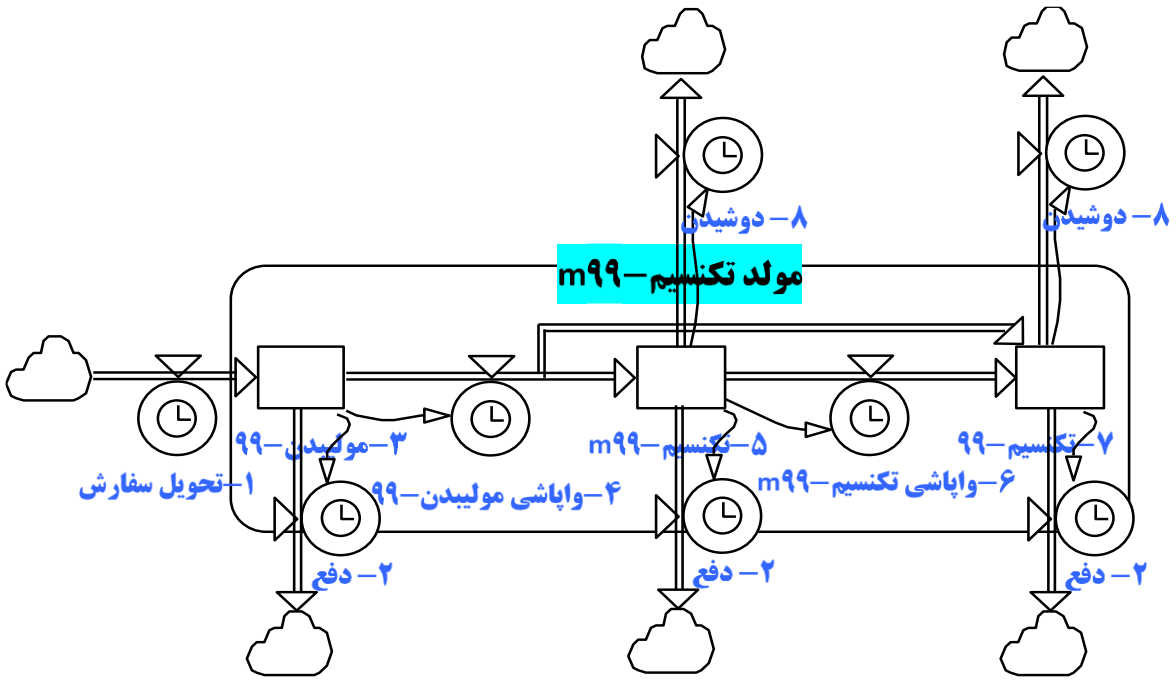
شکل ۴. نمودار علت و معلول مدیریت موجودی مولد رادیونوکلید.

در هر بار دوشیدن مولد، با تقریب نسبتاً خوبی فرض می‌شود که کل اتم‌های تکنسیم از مولد تخلیه می‌شود، رابطه‌های علّت ۸-۵ و ۸-۷ منفی است. از واپاشی مولیبدن-۹۹، تکنسیم-۹۹m به وجود می‌آید و هر چه واپاشی بیش‌تر شود، تکنسیم-۹۹m نیز افزایش می‌یابد، بنابراین، رابطه‌ی ۴-۵ مثبت است. مشابه رابطه‌ی مولیبدن-۹۹ و واپاشی آن، رابطه حلقه‌ی ۵-۶-۵ نیز منفی بوده و رفتاری هدف‌جو تولید می‌کند؛ تنها تفاوت آن با حلقه‌ی قبلی، افزایش تدریجی تکنسیم-۹۹m است. هم‌چنین براساس واپاشی مستقیم مولیبدن-۹۹، واپاشی این متغیر به تکنسیم-۹۹ نیز متصل است و درصدی از واپاشی به این متغیر اضافه می‌شود.

۵.۴ ساختن مدل سطح و جریان

۱.۵.۴ متغیرهای اصلی در مدل پایه

در شکل ۵، نمودار ساده شده و متغیرهای اصلی سطح و جریان سیستم ترسیم شده است. با دریافت هر سفارش، تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹ به سطح اولیه خود می‌رسد که تناسب مستقیم با ظرفیت اسمی مولد (A_0) دارد. در انتهای هر دوره، با از رده خارج شدن مولد، کل موجودی مولیبدن-۹۹ و تکنسیم، از رده خارج می‌شود و سیستم پس از دریافت مولد بعدی، به حالت نخست بازمی‌گردد.



شکل ۵. نمودار خلاصه‌ی سطح و جریان مدیریت موجودی مولد رادیونوکلید.

در حلقه‌ی منفی ۳-۴-۳، با توجه به تغییر نرخ ورود مولیبدن-۹۹ دفعی و عدم تغییر آن تا دوره‌ی بعد، رفتار هدف‌جو به‌صورت نمایی منفی از سیستم مشاهده خواهد شد [۴۵].

در حلقه‌ی منفی ۵-۶-۵، نرخ ورودی متغیر تکنسیم-۹۹m، با نرخ خروجی مولیبدن-۹۹ تناسب مستقیم دارد، نرخ خروجی نیز به مقدار واپاشی تکنسیم-۹۹m وابسته است، بنابراین، براساس [۴۵]، حلقه‌ی منفی رفتار هدف جوی رشد بیش از حد سقوط دارد. درصدی از خروجی متغیر نرخ ۴ نیز به صورت مستقیم به متغیر ۷ اضافه می‌شود.

با هر بار دوشیدن، کل موجودی تکنسیم-۹۹m و ۹۹، از مولد خارج و رفتار سیستم مجدداً تکرار می‌شود، البته با این تفاوت که با کاهش تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹، تعداد اتم‌های تکنسیم-۹۹m ایجاد شده نیز افت می‌کند.

۲.۵.۴ معادله‌های پایه و محاسبه متغیرهای کمکی

برای حفظ کلیت مدل برای تمامی مولدها، تمامی محاسبه‌های پایه نیز در مدل برحسب پارامترهای رادیونوکلیدهای دختر و مادر انجام شده است.

با توجه به بیان ظرفیت هر مولد برحسب مقدار فعالیت رادیوداروی قابل دوشیدن در زمان درجه‌بندی، برای مولد با ظرفیت اسمی A میلی کوری، طبق رابطه‌ی ۸ حداکثر مقدار آن در مدت ۲۲٫۹۶ ساعت پس از آخرین دوشیدن به دست می‌آید؛ این زمان در شرکت تأمین‌کننده محاسبه شده و برای افزایش بهره‌وری، معمولاً برای صبح روز تحویل برنامه‌ریزی می‌شود. بنابراین برای محاسبه‌ی تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹ و تکنسیم-۹۹m در زمان تحویل، تعداد اتم‌های اولیه‌ی مولیبدن-۹۹ در زمان پر کردن مولد به دست آمده و سپس تعداد اتم‌های زمان تحویل محاسبه می‌شود. بنابراین، از رابطه‌ی ۲، رابطه‌ی زیر به دست می‌آید و با توجه به تعریف ظرفیت اسمی، مقدار پرتوزایی در زمان دوشیدن، برابر ظرفیت اسمی است و از رابطه‌ی ۱۵ به دست می‌آید.

$$\mathcal{A}_D\left(E_{de}T_{max}\right)=A_P\left(\circ\right)\left(\frac{\lambda_P.\lambda_D}{\lambda_D-\lambda_P}\right)\left(e^{-\lambda_P t}-e^{-\lambda_D t}\right) \quad (۱۴)$$

$$\mathcal{A}_D\left(E_{de}T_{max}\right)=GNC \quad (۱۵)$$

$$A_P\left(\circ\right)=GNC/\left(\frac{\lambda_P.\lambda_D}{\lambda_D-\lambda_P}\right)\left(e^{-\lambda_P t\,max}-e^{-\lambda_D t\,max}\right) \quad (۱۶)$$

مطابق رابطه‌ی ۱۶، از ترکیب رابطه‌های ۱۴ و ۱۵، متغیر کمکی «تعداد اتم‌های لحظه‌ی تولید مولد» محاسبه می‌شود.

برای محاسبه‌ی متغیر شماره ۱۶، تعداد اتم‌های مولد در زمان تحویل، براساس رابطه‌ی ۱، رابطه‌ی زیر به دست می‌آید:

$$A_P\left(t\right)=A_P\left(\cdot\right)e^{-\lambda_P t},t=T_{max}-(CaT-DeT) \quad (۱۷)$$

۶.۴ شبیه‌سازی مدل

با شبیه‌سازی مدل بدون دوشیدن، نمودار مقدار موجودی مولیبدن-تکنسیم-۹۹m طبق شکل ۶ به دست می‌آید.

هم‌چنین با تنظیم زمان‌های بین دوشیدن به‌صورت ۲۴ ساعته و ثبت سفارش به‌صورت هفتگی، شکل ۷ به دست آمده است.

۷.۴ اعتبارسنجی مدل

۱.۷.۴ آزمون شرایط حدی

آزمون دیگر، بررسی عملکرد مدل در شرایط حدی است. در فاصله‌ی زمانی دو بار دوشیدن، تعدادی از اتم‌های تکنسیم-۹۹m واپاشیده می‌شوند. بنابراین، اگر دوشیدن هر لحظه انجام شود، انتظار می‌رود که به‌اندازه‌ی کل تعداد اتم‌های مولیبدن-۹۹ واپاشیده شده، که به تکنسیم-۹۹m تبدیل شده‌اند، پرتوزایی به‌دست آمده باشد. براساس رابطه‌های ۱ و ۲ این محاسبه در رابطه‌ی زیر منعکس شده است:

$$\int_{t=0d}^{t=144d} A_D(t)d(t) = \lambda_D(N_P(0) - N_P(0)(e^{(-\lambda_P * 144)})) \quad (18)$$

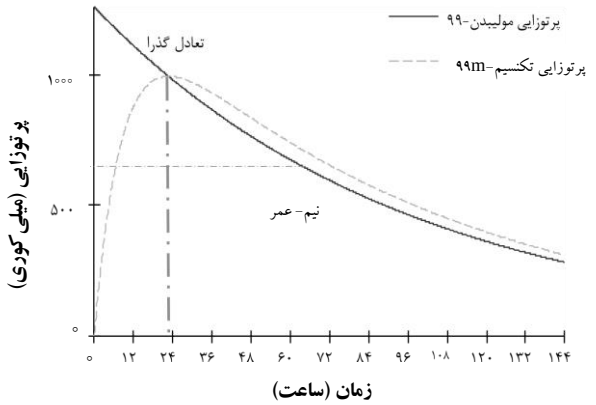
براساس رابطه‌ی فوق، مقدار پرتوزایی در ۱۴۴ ساعت، برابر ۱۰۱۰۰ میلی‌کوری می‌شود.

با تنظیم فاصله‌های دوشیدن به مقدار گام زمانی نرم‌افزار شبیه‌سازی، مقدار پرتوزایی به دست آمده برابر ۹۹۰۰ میلی‌کوری می‌شود که اختلاف محاسبه نیز به علت تقریب فاصله‌ی زمانی پیوسته با گام‌هایی در حدود صدم ساعت است که برای فاصله‌های دوشیدن حداقل یک‌ساعته، حدود دو درصد اختلاف دارد.

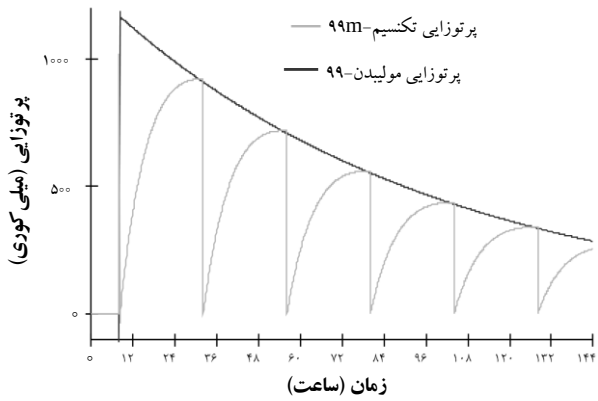
شایان ذکر است که با استفاده از تابع تب شرطی[۱۵]، مدل به گونه‌ای تنظیم شده است که به محض رسیدن به مقدار دز مورد نظر، عمل دوشیدن انجام می‌شود و از این‌رو فاصله‌های دوشیدن متغیر در نظر گرفته شده و توسط خود مدل تعیین می‌شود.

۲.۷.۴ آزمون سازگاری بُعدهای متغیرها

آزمون دیگر، سازگاری بُعد هر متغیر با متغیرهای دیگر است. با استفاده از قابلیت نرم‌افزار و الزام سازگاری یکاها، سازگاری کلیه‌ی متغیرها با هم بررسی شده و از این منظر نیز مدل اعتبارسنجی شده است.



شکل ۶. مقدار پرتوزایی شبیه‌سازی‌شده در مدل پویایی‌شناسی سیستم.



شکل ۷. خروجی شبیه‌سازی‌شده‌ی مدل با دوشیدن ۲۴ ساعته.

۳.۷.۴ آزمون بازتولید رفتار

یکی از آزمون‌های مهم در پویایی‌شناسی سیستم، آزمون بازتولید رفتار است. بنابراین، انتظار می‌رود با تنظیم پارامترها مشابه مقاله‌های متناظر، خروجی سیستم نیز مشابه خروجی آن‌ها باشد.

همان‌گونه که در شکل ۶ نمایان است، در صورت تنظیم مدل برای دوشیدن ۲۴ ساعت یک‌بار و سفارش هفتگی، خروجی مشابه شکل ۱ می‌شود.

هم‌چنین همان‌گونه که در شکل ۷ مشخص است، نمودار، فارغ از معیار سنجش که میلی‌کوری در نظر گرفته شده است، تشابه کاملی با شکل ۳ دارد.

به‌منظور مقایسه‌ی دقیق‌تر و اعتبارسنجی، شاخص‌های ضریب تعیین[۱۶]، متوسط خطای خالص[۱۷] و درصد متوسط خطای خالص[۱۸]، به ترتیب براساس رابطه‌های ۱۹، ۲۰ و ۲۱، طبق روش پویایی‌شناسی سیستم در مرجع [۴۵]، محاسبه شده است و در

مقایسه با اطلاعات ارایه شده در مرجع [۴۶]، نتیجه‌های جدول ۲ به‌دست آمده است که حاکی از اعتبار مدل ارایه شده است.

$$R^2 = r^2, r = \frac{1}{n}\sum\frac{(x_d - \bar{x}_d)(x_m - \bar{x}_m)}{S_d S_m} \quad (۱۹)$$

$$MAE = \frac{1}{n}\sum\left|x_m - \bar{x}_m\right| \quad (۲۰)$$

$$MAPE = \frac{1}{n}\sum\frac{\left|x_m - \bar{x}_m\right|}{X_d}\times 100 \quad (۲۱)$$

۵. ساختن سناریوها و محاسبه‌ی نتیجه‌های عددی

با استفاده از مقدار رادیوداروی مورد نیاز برای هر نوع تصویرگیری براساس اطلاعات مرجع [۴۶]، مقدار حداقل دز رادیوداروی مجاز، معادل بیش‌ترین دز مورد نیاز در انواع عملیات تصویرگیری، ۳۰ میلی‌کوری در نظر گرفته شده است. با استفاده از اطلاعات آماری تعداد و نوع پویش‌های انجام شده در یک مرکز پزشکی هسته‌ای، تقاضای ماهانه ۱۳۵۰۰ میلی‌کوری برآورد شده و برای مقایسه‌ی نتیجه‌های شبیه‌سازی به کار رفته است. با تنظیم دو پارامتر ظرفیت اسمی مولد و دوره‌های سفارش‌دهی بر اساس شبیه‌سازی‌های انجام شده، می‌توان استفاده از منبع‌ها را حدود ٪۲۵ نسبت سفارش هفتگی و دوشیدن ۲۴ ساعته بهبود داد.

هم‌چنین با بازسازی مثال عددی ارایه شده در مقاله‌ی اماس، مشخص شد که می‌توان با افزایش دقت محاسبه‌ها و تنظیم زمان‌های بین دوشیدن به صورت دقیق نسبت به مقاله وی، با کاهش حدود ٪۱۰ از ظرفیت اولیه و سفارش ۱۵۵ میلی‌کوری به‌جای ۱۷۰ میلی‌کوری، به نتیجه‌های مشابه و برآورده شدن تقاضا دست یافت.

نتیجه‌های حاصل از اجرای ۳۰۰ سناریوی مختلف توسط مدل در شکل ۸ منعکس شده است. به منظور هم مقیاس کردن دوره‌های سفارش‌دهی مختلف، مقدار متوسط هزینه و ظرفیت مولد به عنوان دو تابع هدف، ترسیم شده است. سناریوها به گونه‌ای در نظر گرفته شده است که در هر دوره‌ی سفارش‌دهی، حل‌های ناموجه نیز وجود داشته باشند، تا بتوان حل بهینه را در شکل نمایش داد. حل‌های ناموجه با خط تیره‌ی همرنگ هر سناریو در شکل نمایش داده شده است.

جدول ۲. نتیجه‌های آزمون بازتولید رفتار

MAPE	MAE	R^2
۰٫۰۳۹۵۸۰۱۱	۰٫۰۳۴۶۹۴۳۸۹	۰٫۰۲۱۰۶۲۷۰۲

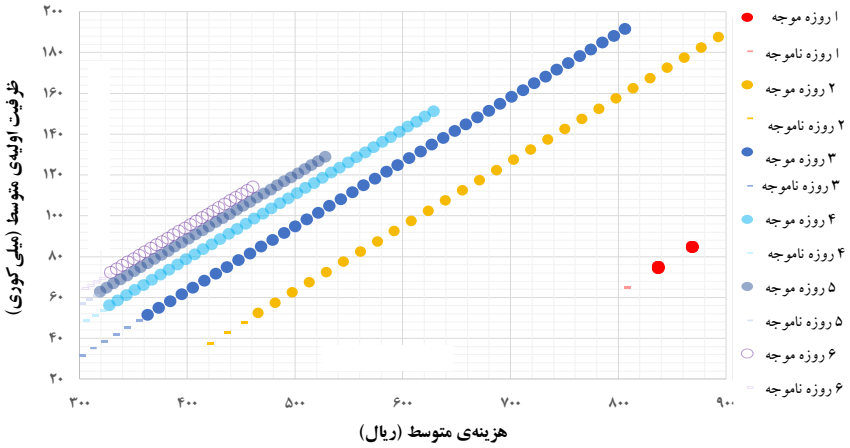
در محور عمودی، متوسط ظرفیت اولیه‌ی مولد به ازای هر روز و در محور افقی، متوسط هزینه‌ی روزانه نمایش داده شده است. همان‌گونه که در شکل مشخص است، کم‌ترین هزینه در دوره‌ی سفارش پنج روزه محقق شده است، دوره‌های سفارش شش روزه و چهار روزه از نظر تابع هدف هزینه، در جای‌گاه بعدی هستند، هم‌چنین با افزایش دوازده درصدی هزینه‌ها، می‌توان میانگین پرتوزایی را به میزان ٪۲۰ کاهش داد. با توجه به هزینه‌ی ثابت سفارش‌دهی، متوسط هزینه دوره‌های سفارش یک و دو روزه، به مقدار قابل‌توجهی از دیگر سناریوها بیش‌تر است.

با انجام تحلیل حساسیت نسبت به پارامترهای میزان تقاضای روزانه و هزینه‌های ثابت و متغیر موجودی، دوره‌ی سفارش بهینه تغییر می‌کند. به عنوان مثال، با افزایش سه برابری هزینه‌ی متغیر سفارش‌دهی، دوره‌ی سفارش چهار روزه بهینه است و با افزایش این مقدار به حدود چهار برابر، دوره‌ی سفارش سه روزه از نظر هزینه بهینه خواهد بود. ذکر این نکته حایز اهمیت است که در اغلب سناریوها و تحلیل حساسیت انجام شده، دوره‌ی سفارش سه روزه کم‌ترین مقدار پرتوزایی مورد نیاز را کسب نمود. نتیجه‌های یکی از این سناریوها در شکل ۹ منعکس شده است.

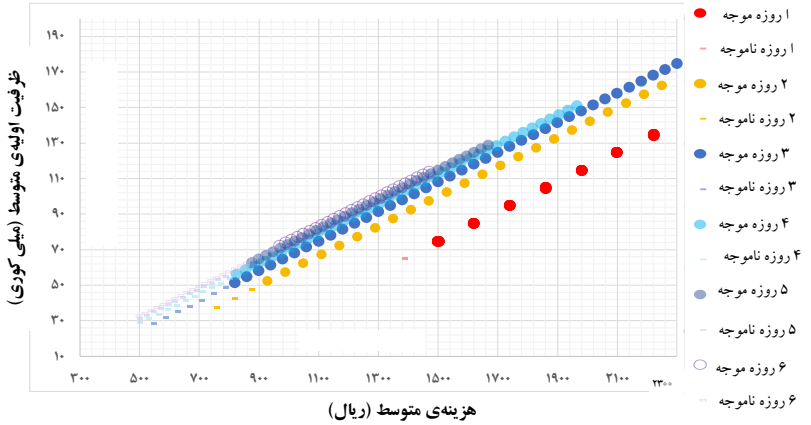
هم‌چنین نسبت مقدار تقاضای روزانه به مقدار کم‌ترین دز مجاز نیز در نتیجه‌های سناریوها و حل بهینه تأثیرگذار است. نتیجه‌های شبیه‌سازی‌های انجام شده، فرض‌های پیوستگی، مشتق‌پذیری و در نظر گرفتن موجودی رادیونوکلید مادر به‌جای دختر را به وضوح به چالش می‌کشد.

۶. جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

در این مقاله، یک مدل پایه‌ی پویایی‌شناسی سیستم برای مدل‌سازی مولدهای رادیودارو ارایه شد. با توجه به ماهیت غیرخطی آمیخته با عدد درست و غیرمحدب بودن فضای حل، مدل‌سازی ریاضی این مسأله مشکل بوده و حل دقیق آن امکان‌پذیر نیست. هم‌چنین در مدل‌سازی ریاضی، فرض‌های ساده‌سازی استفاده می‌شود که استفاده از مدل در شرایط واقعی را محدود می‌کند. در مدل ارایه شده، با توجه به ماهیت توسعه‌یابنده و قابل بسط مدل‌های پویایی‌شناسی سیستم، مدل پایه‌ای ارایه شده می‌تواند در شبیه‌سازی شرایط واقعی، کارآمد باشد.



شکل ۸. هزینه‌ی متوسط و پرتوزایی متوسط.



شکل ۹. تحلیل حساسیت سناریوهای شبیه‌سازی شده.

با توجه به انعطاف‌پذیری بالا و قابلیت توسعه‌ی مدل‌های پویایی‌شناسی سیستم، در نظر گرفتن پیچیدگی‌های حاکم بر مسأله‌ی واقعی از قبیل، فرایندهای پیچیده‌ی تصویرگیری که هر کدام زمان عملیات خاصی دارند و بسته به شرایط بیمار ممکن است زمان نیز تغییر کند، برحسب تشخیص پزشک ممکن است عملیات تصویرگیری تکرار شده و تصویرگیری مجدداً انجام شود. هم‌چنین با هر دستگاه تصویرگیری، نوع‌های مشخصی از عملیات تصویرگیری قابل انجام است و تنظیم آشکارساز آن برای عملیات مختلف مستلزم زمان و استهلاک مشخصی برای دستگاه است. هم‌چنین با توجه به استانداردهای تعریف شده‌ی آژانس بین‌المللی انرژی اتمی برای حداکثر پرتوکاری تکنسین‌ها و کارکنان پزشکی هسته‌ای، برنامه‌ریزی حضور ایشان نیز به بعدهای پیچیده مسأله می‌افزاید. عدم حضور برخی بیماران و واپاشی رادیودارو و اتلاف آن، از دیگر ابعاد مسأله است . این بُعدها تنها در مدل شبیه‌سازی قابل توسعه است و ارایه‌ی یک مدل پایه با قابلیت توسعه، وجه تمایز این پژوهش است. اعتبارسنجی انجام شده و دقت ۹۸ درصدی آن حاکی از اعتبار مناسب مدل دارد و با مقایسه‌ی نتیجه‌های به دست آمده با ادبیات متداول، مشخص می‌شود که امکان کاهش استفاده از منبع‌ها به ۷۵ درصد حالت متداول، ضمن دست‌یابی به خروجی مشابه حاکی از کارایی سناریوهای ارایه شده است.

استفاده از ترکیب شبیه‌سازی و بهینه‌سازی نیز از حوزه‌های به نسبت نوین در پژوهش در عملیات است که با توجه به مدل پویای ارایه شده، این زمینه نیز یکی از فرصت‌های توسعه‌ی این مدل است.

تشکر و قدردانی

از کادر علمی، کارکنان فنی و دیگر افرادی که در مرکز پزشکی هسته‌ای در انجام این پژوهش راهنمایی‌های ارزشمند و سازنده‌ای را ارایه کردند، کمال تقدیر و تشکر انجام می‌شود.

پی‌نوشت‌ها

1. Holistic View
2. Powersim Studio 10
3. Weibull
4. Ramp
5. Partially Backordered
6. Logconcave
7. EOQ
8. AnyLogic
9. Ithink E Stella
10. PowerSim
11. Vensim
12. NASEM: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine
13. Partial Elution
14. Calibration Time
15. Pulse If
16. Coefficient of Determination: R^2
17. MAE: Mean Absolute Error
18. MAPE: Mean Absolute Percent Error

مرجع‌ها

[1] S.G. Johnson, A Patient's Guide to Nuclear Medicine Procedures: English–Spanish, (2008) 169-169.

[2] A. Dash, , FFR. Knapp Jr, M.R.A. Pillai, Industrial radionuclide generators: a potential step towards accelerating radiotracer investigations in industry, RSC Advances 3, 35 (2013) 14890-14909.

[3] International Atomic Energy Agency, Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits, Technical Reports Series, 466, IAEA, Vienna (2008).

[4] R. Begum, S.K. Sahu, An EOQ model for deteriorating items quadratic demand and shortages, Int. J. Inventory Control Manage, 2, 2 (2012) 257-268.

[5] J. Pahl, S. Voß, Integrating deterioration and lifetime constraints in production and supply chain planning: A survey, European Journal of Operational Research, 238, 3 (2014) 654-674.

[6] F. Raafat, Survey of literature on continuously deteriorating inventory models, Journal of the Operational Research Society, 42, 1 (1991) 27-37.

[7] M. Ghannadi Maraghe, M. Najafi, A. Majdabadi, K. Gharibadi, A. Gharib, Nuclear Energy, Taher, Tehran (2010).

[8] S. K. Goyal, B.Ch. Giri, Recent trends in modeling of deteriorating inventory, European Journal of operational research, 134, 1 (2001) 1-16.

[9] M. Bakker, J. Riezebos, R.H. Teunter, Review of inventory systems with deterioration since 2001, European Journal of Operational Research, 221, 2 (2012) 275-284.

[10] L. Janssen, Th. Claus, J. Sauer, Literature review of deteriorating inventory models by key topics from 2012 to 2015, International Journal of Production Economics, 182 (2016) 86-112.

[11] P.M. Ghare, G.F. Schrader, A model for exponentially decaying inventory, Journal of industrial Engineering, 14, 5 (1963) 238-243.

[12] R.P. Covert, G.C. Philip, An EOQ model for items with Weibull distribution deterioration, AIIE transactions, 5, 4 (1973) 323-326.

[13] G.C. Philip, A generalized EOQ model for items with Weibull distribution deterioration, AIIE Transactions, 6, 2 (1974) 159-162.

[14] A.K. Jalan, R.R. Giri, K.S. Chaudhuri, EOQ model for items with Weibull distribution deterioration, shortages and trended demand, International Journal of Systems Science, 27, 9 (1996) 851-855.

[15] T. Chakrabarty, B.C. Giri, K.S. Chaudhuri, An EOQ model for items with Weibull distribution deterioration, shortages and trended demand: an extension of Philip's model, Computers & Operations Research, 25, 7 (1998) 649-657.

[16] J-W. Wu, Ch. Lin, B. Tan, W-Ch. Lee, An EOQ inventory model with ramp type demand rate for items with Weibull deterioration, International Journal of Information and Management Sciences, 10, 3 (1999) 41-51.

[17] J-W. Wu, Ch. Lin, B. Tan, W-Ch. Lee, An EOQ inventory model with time-varying demand and Weibull deterioration with shortages, International Journal of systems science, 31, 6 (2000) 677-683.

[18] K-S. Wu, An EOQ inventory model for items with Weibull distribution deterioration, ramp type demand rate and partial backlogging, Production Planning & Control, 12, 8 (2001) 787-793.

[19] K.Sh. Wu, EOQ inventory model for items with Weibull distribution deterioration, time-varying demand and partial backlogging, International Journal of Systems Science, 33, 5 (2002) 323-329.

[20] K-Sh. Wu, Deterministic inventory model for items with time varying demand, Weibull distribution deterioration and shortages, Yugoslav Journal of Operations Research, 12, 1 (2002) 61-72.

[21] B.Ch. Giri, A.K. Jalan, K.S. Chaudhuri, Economic order quantity model with Weibull deterioration distribution, shortage and ramp-type demand, International Journal of Systems Science, 34, 4 (2003) 237-243.

[22] K. Skouri, S. Papachristos, Four inventory models for deteriorating items with time varying demand and partial backlogging: A cost comparison, Optimal Control Applications and Methods, 24, 6 (2003) 315-330.

[23] S.K. Ghosh, K.S. Chaudhuri, An order-level inventory model for a deteriorating item with Weibull distribution deterioration, time-quadratic demand and shortages, Advanced Modeling and Optimization, 6, 1 (2004) 21-35.

[24] S.K. Ghosh, K.S. Chaudhuri, An EOQ model with a quadratic demand, time-proportional deterioration and shortages in all cycles, International Journal of Systems Science, 37, 10 (2006) 663-672.

[25] S. Mukhopadhyay, R.N. Mukherjee, K.S. Chaudhuri, An EOQ model with two-parameter Weibull distribution deterioration and price-dependent demand, International Journal of Mathematical Education in Science and Technology, 36, 1 (2005) 25-33.

[26] P. Shaohua Deng, Improved inventory models with ramp type demand and Weibull deterioration, International journal of information and management sciences, 16, 4 (2005) 79-86.

[27] H.M. Wee, Sh.T. Law, J. Yu, Collaboration inventory system with limited resources and Weibull distribution deterioration, Industrial Engineering & Management Systems, 6,1 (2007) 1-10.

[28] A. Al-Khedhairi, L. Tadj, Optimal control of a production inventory system with Weibull distributed deterioration, Applied mathematical sciences, 1, 35 (2007) 1703-1714.

[29] S.T. Lo, H.M. Wee, W.Ch. Huang, An integrated production-inventory model with imperfect production processes and Weibull distribution deterioration under inflation, International Journal of Production Economics, 106, 1 (2007) 248-260.

[30] K. Skouri, I.K.S. Papachristos, I. Ganas, Inventory models with ramp type demand rate, partial backlogging and Weibull deterioration rate, European Journal of Operational Research, 192, 1 (2009) 79-92.

[31] T. Roy, K. S. Chaudhuri, An inventory model for Weibull distribution deterioration under price-dependent demand and partial backlogging with opportunity cost due to lost sales, International Journal of Modelling, Identification and Control, 13, 1-2 (2011) 56-66.

[32] E.K. Muluneh, K. Srinivasa Rao, Optimal Pricing and Production Scheduling Policies for an Inventory Model with Stock Dependent Production and Weibull Decay, International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology, 17, 1 (2013) 60.

[33] A. Bhunia, A. Shaikh, A deterministic inventory model for deteriorating items with selling price dependent demand and three-parameter Weibull distributed deterioration, International Journal of Industrial Engineering Computations, 5, 3 (2014) 497-510.

[34] S. Nahmias, Perishable inventory systems, 160, Springer Science & Business Media, (2011).

[35] R.C. Baker, T.L. Urban, Deterministic fixed order-level inventory models: An application for replenishment of radioactive source material for irradiation sterilizers, European journal of operational research, 50, 3 (1991) 249-256.

[36] C. Als, Optimizing patient throughput in nuclear medicine: a semi-quantitative tool for scheduling bone scintigraphy, European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 34, 12 (2007) 2145-2146.

[37] I. Akrotirianakis, A. Chakraborty, An optimization-based approach for delivering radio-pharmaceuticals to medical imaging centers.

[38] H. Emmons, A replenishment model for radioactive nuclide generators, Management Science, 14, 5 (1968) 263-274.

[39] P. Mella, Systems thinking: intelligence in action, 2, Springer Science & Business Media, (2012).

[40] L.M. Filzen, L.R. Ellingson, A.M. Paulsen, J.C. Hung, Potential ways to address shortage situations of 99Mo/99mTc, Journal of nuclear medicine technology, 45, 1 (2017) 1-5.

[41] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Molybdenum-99 for medical imaging, National Academies Press, (2016).

[42] D.L. Bailey, J. L. Huum, A. Todd-Pokropek, A.V. Aswegen, Nuclear medicine physics: a handbook for teachers and students. Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA), (2014).

[43] R.G. Bennett, J.D. Christian, D.A. Petti, W.K. Terry, S.B. Grover, A System of 99 m Tc Production Based on Distributed Electron Accelerators and Thermal Separation, Nuclear Technology, 126, 1 (1999) 102-121.

[44] B.G. Saha, Physics and radiobiology of nuclear medicine. Springer Science & Business Media, (2010).

[45] J.D. Sterman, Business dynamics: systems thinking and modeling for a complex world, No. HD30. 2 S7835 2000. 2000.

[46] M. Ahmad, Molybdenum-99/technetium-99m management: race against time, Annals of nuclear medicine, 25, 9 (2011) 677-679.