



# Radyoizotop Jeneratörlerinin Karakteristikleri ve Mo-99/Tc-99m Jeneratörü

## Characteristics of Radioisotope Generators and Mo-99/Tc-99m Generator

Çiğdem İçchedef

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Teknesyum-99m (Tc-99m), Nükleer Tıpta görüntüleme amacıyla yaygın olarak kullanılan bir radyoizotoptur. Tc-99m'nin yıllık kullanımı, 140 elektron volt saf gama enerjisi ve 6 saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle tüm Nükleer Tıp uygulamalarının yaklaşık %85'ini kapsamaktadır ve genellikle hastanelere [Molibden (Mo-99)/Tc-99m] radyonüklid jeneratör sistemi aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu derlemede, Mo-99/Tc-99m jeneratörünün çalışma prensibi, jeneratörün kalite kontrolü ve ideal bir jeneratör sisteminin sahip olması gereken özellikler anlatılmıştır. Ayrıca, son zamanlar reaktörde üretilen Mo-99'un küresel tedarik zincirinin kesintiye uğraması nedeniyle Tc-99m temini için araştırılan alternatif üretim yollarından bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tc-99m, Mo-99, radyonüklid jeneratörü, jeneratör kalite kontrolü

### Abstract

Technetium-99m (Tc-99m) is a widely used radioisotope for imaging in nuclear medicine. Annual use of Tc-99m is approximately 85% of all nuclear medicine applications due to its 140 electronvolt pure gamma energy and short half-life of 6 hours. Tc-99m is usually provided to hospitals through a [Molybdenum (Mo-99)/Tc-99m] radionuclide generator system. In this review, the working principle of the Mo-99/Tc-99m generator, the quality control of the generator and the features that an ideal generator system should have are explained. Also, recently, alternative production routes were mentioned for Tc-99m being explored due to interruption of the global supply chain of Mo-99 produced in the reactor.

**Keywords:** Tc-99m, Mo-99, radionuclide generator, generator quality control

### Giriş

Bir radyonüklid jeneratörü, radyonüklid bozunma ürününün ana radyonüklitten ayrılmasını sağlayan bir sistemdir. Radyonüklid jeneratörleri, kısa ömürlü radyonüklidleri üretim alanından binlerce kilometre uzakta kullanıma sunarak, klinik veya araştırma çalışmaları için kısa ömürlü radyonüklid temininde süreklilik sağlamaktadır.

Bu türdeki ilk sistem 1926'da Gioacchino Failla tarafından geliştirilmiştir. İlk radyonüklid jeneratöründe ana radyonüklid olan Radyum-226 elüsyonu ile

ürün radyonüklid Radon-222 elde edilmiştir. Radon jeneratöründen 25 yıl sonra Tellür-132/iyot-132 jeneratörü üretilmiş ve ardından 100'den fazla jeneratör sistemi geliştirilmiştir. Nükleer Tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörlerinden birkaçı da (Tablo 1) listelenmiştir (1,2).

Bu radyonüklid jeneratörleri arasından 1960'ların sonlarından günümüze kadar klinik tıpta en yaygın olarak kullanılan jeneratör [Molibden-99 (Mo-99)/Teknesyum-99m (Tc-99m)] jeneratörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik Nükleer Tıp tarihindeki en önemli dönüm noktalarından biri olan bu jeneratör ilk olarak

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Çiğdem İçchedef, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**E-posta:** cigdem.ichedef@ege.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1586-9521

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

**Tablo 1. Nükleer Tıpta kullanılan radyonüklid jeneratörleri ve özellikleri**

Ana radyonüklid	Yarı ömür	Ürün radyonüklid	Yarı ömür
Rb-81	4,7 saat	Kr-81m	13,0 saniye
Mo-99	2,8 gün	Tc-99m	6,0 saat
Zn-62	9,1 saat	Cu-62	9,8 dakika
Ge-68	275,0 gün	Ga-68	68,0 dakika
Sr-82	25,0 gün	Rb-82	75,0 saniye
Sn-113	115 gün	In-113m	1,7 saat
Xe-122	20,1 saat	I-122	3,5 dakika

Rb-81: Rubidyum-81, Mo-99: Molibden-99, Zn-62: Çinko-62, Ge-68: Germanyum-68, Sr-82: Stronsiyum-82, Sn-113: Kalay-113, Xe-122: Ksenon-122, Kr-81m: Kripton-81m, Tc-99m: Teknesyum-99m, Cu-62: Bakır-62, Ga-68: Galyum-68, Rb-82: Rubidyum-82, In-113m: İndiyum-113m, I-122: İyot-122

Brookhaven Ulusal Laboratuvar'ında üretilmiştir. Teknesyum'un (Tc) keşfi, Berkeley siklotronunda bombardımana tutulan ve 1937'de İtalya'ya gönderilen bir Mo-99 örneğinin analizi yoluyla olmuştur. Tc-99m ilk yapay radyonüklid olduğu için Yunanca'da yapay anlamına gelen Tc olarak adlandırılmıştır. Brookhaven Ulusal Laboratuvar'ında görevli olan Powell Richards tarafından Tc-99m'nin görüntüleme için ideal fiziksel bozunma özelliklerine sahip olduğunu anlaşılmıştır (2).

Uluslararası atom enerjisi tarafından Tc-99m dünya çapında neredeyse saniyede bir kullanılan hayati derecede öneme sahip bir teşhis radyonüklidi olarak rapor edilmiştir (3,4). Tc-99m, *in vivo* Nükleer Tıp uygulamalarının %80-85'inde yer alarak tek fotonlu emisyon tomografisi'nde (SPECT) teşhis amaçlı olarak en yaygın kullanılan radyonüklittir. Günümüzde bir yılda, dünya çapında yalnızca Tc-99m kullanılarak 30-40 milyon SPECT görüntüleme çalışması gerçekleştirilmektedir ve bu kullanımın her yıl %3-8 oranında artacağı tahmin edilmektedir (4,5).

Tc-99m, nispeten kısa bir yarı ömürle ( $T_{1/2} = 6,01$  saat) bozunur ve 140,51 elektronvolt gibi düşük enerjide yalnızca bir gama ( $\gamma$ ) fotonu yayar. Bu enerji, dokulara nüfuz etmek için idealdir ve vücut dışından SPECT kameralarla verimli bir şekilde tespit edilebilir. Böylece hastaya minimum radyasyon maruziyet dozu ile hedef organların yüksek kaliteli görüntüsü elde edilmiş olur. Ek olarak, Tc-99m'nin benzersiz koordinasyon kimyası vardır, bu da geniş bir yelpazede farklı farmasötik moleküllerle konjugasyona izin verir (4).

Bugün Nükleer Tıpta kullanılan Tc-99m'nin neredeyse tamamı, Mo-99'un radyoaktif bozunmasıyla üretilmektedir. Mo-99, beta parçacığı yayarak 66 saatlik

bir yarılanma ömrüyle yaklaşık yüzde 88'i, Tc-99m'e bozunur (6). Tc-99m hastanelerde Mo-99/Tc-99m jeneratöründen sağlanmaktadır.

### Mo-99/Tc-99m Jeneratörü

Radyonüklid jeneratörü, kısa ömürlü radyonüklidin (ürün) uzun ömürlü radyonüklitten (ana) yüksek saflıkta ve verimle basit ve güvenli bir şekilde tekrar tekrar ayrılabilirdiği etkili bir radyokimyasal ayırma sistemi olarak tanımlanmaktadır (1).

Mo-99/Tc-99m jeneratör teknolojisi, kimyasal ve fiziksel özellikleri birbirinden farklı olan Mo-99 ve Tc-99m'nin iki farklı elementin radyoizotopları olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Böylece yüksek özgül aktivite ve radyofarmasötik preparatlar için kabul edilebilir yüksek radyonüklidlik saflığa sahip Tc-99m radyonüklidi elde edilebilir (7).

Genel olarak jeneratör kavramı, daha uzun yarı ömre sahip ana radyonüklidin daha kısa ömürlü ürün radyonüklid vermek üzere bozunduğu ana/ürün ilişkisine dayanmaktadır. Böylece bir çeşit radyoaktif denge kurulur. Bu durum, ana ve ürün radyonüklidin iki fiziksel yarı ömrü arasındaki orana bağlı olarak daimi veya geçici denge olarak adlandırılır. Daimi denge, ana radyonüklidin yarı ömrü, ürün radyonüklidin yarı ömründen 100 kat daha uzun olduğunda ortaya çıkar. Geçici denge ise, Mo-99/Tc-99m jeneratör sisteminde olduğu gibi, ana radyonüklidin yarı ömrü ürün radyonüklidin yarı ömründen on kat daha uzun olduğunda gerçekleşir (1,4).

Geçici dengede aşağıdaki eşitlik kullanılmaktadır.

$$\frac{A_1}{A_2} = \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)}{\lambda_2} = 1 - \frac{\lambda_1}{\lambda_2}$$

$A_1$  ve  $A_2$ , sırasıyla ana ve ürün radyonüklidlerin aktivitelerine karşılık gelir;

$\lambda_1$  ve  $\lambda_2$ , sırasıyla ana ve ürün radyonüklidler için bozunma sabitlerini ifade eder.

Ürün radyonüklid, ana radyonüklitten farklı bir kimyasal elementtir ve bu nedenle ana radyonüklitten farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahiptir. Ana radyonüklid ve ürün radyonüklid arasındaki bu farklı özellikler sayesinde, ürün radyonüklid genellikle kimyasal veya fiziksel yollarla ana radyonüklitten ayrılabilir. Ürün radyonüklidin jeneratörden kimyasal veya fiziksel yollarla ayrılması işlemi jeneratörün elüsyonu olarak adlandırılır (bir radyonüklid jeneratörüne genellikle "inek" ve elüsyon işlemine de "ineğin sağılması" denir). Ürün radyonüklid jeneratörden elue edildikten sonra zaman içerisinde ürün aktivitesinde artış gözlenir. Belirli

bir yarı ömür süresi geçtikten sonra ana radyonüklid ile ürün radyonüklid tekrar dengeye ulaşır ve jeneratör elüsyon için hazır hale gelir. Bu olay jeneratördeki ana radyonüklid yeterli miktarda olduğu sürece devam edebilir. Jeneratörün günlük elüsyonu (23-24 saat) ile yüksek özgülük aktivitede Tc perteknetat elde edilebilir. Bir radyonüklid jeneratörünün raf ömrü esas olarak ana radyonüklidin yarılanma ömrüne ve jeneratörün bileşenlerinin radyasyon direncine bağlıdır (8).

### Mo-99/Tc-99m Jeneratörünün Çalışma Prensipleri

Mo-99/Tc-99m jeneratöründe ürün radyonüklid olan Tc-99m ana radyonüklid olan Mo-99'dan kromatografik yöntem ile ayrılır. Bu amaçla jeneratör sistemi alüminyum oksit ( $Al_2O_3$ ) dolgu malzemesi ile kaplı plastik veya cam kromatografik kolonun kurşun bir zırh içerisine yerleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Mo-99 izotopu, molibdat ( $MoO_4$ )<sup>2-</sup> kimyasal formunda  $Al_2O_3$  dolgu maddesine adsorbe edilir. Burada Mo-99, Tc-99m'ye bozunarak tek yüklü perteknetat'ı ( $^{99m}TcO_4^-$ ) oluşturur. Perteknetat'ın  $Al_2O_3$  kolona olan ilgisi molibdattan daha düşük olduğundan jeneratör %0,9 NaCl solüsyonu (serum fizyolojik) ile elue edildiğinde Tc-99m kolondan ayrılarak sodyum perteknetat ( $Na^{99m}TcO_4$ ) olarak fizyolojik çözelti içerisinde elde edilir. Jeneratörden elde edilen  $Na^{99m}TcO_4$  çözeltisi, hiçbir farmasötik ile birleştirilmeden bazı uygulamalarda radyofarmasötik olarak doğrudan kullanılabilir veya organa özgü bir farmasötikle işaretlenerek farklı organların görüntülenmesi amacıyla da kullanılabilir. Bu şekilde elde edilen Tc-99m tıbbi uygulamalarda kullanıldığı için jeneratörden elde edilen çözeltinin bazı saflık kriterlerini karşılaması gerekmektedir (9,10).

### Mo-99/Tc-99m Jeneratörünün Kalite Kontrolü

Jeneratörün elüsyonu sonunda elde edilen eluatta jeneratör tesisatı (boru, cam kolon, septa ve iğneler) gibi jeneratörün radyoaktif olmayan bileşenlerinden veya elüsyonlar için kullanılan ticari izotonik serum fizyolojik çözeltilerden kaynaklanan safsızlıklar olmamalıdır. Bu bileşenlerin üretici tarafından kontrol edilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, jeneratör kolonundan, Mo-99'da bulunan ve elüsyon sırasında alümina kolondan salınabilen safsızlıklar olabilir. Bu safsızlıkların varlığı ve konsantrasyonu için kalite kontrol testleri uygulanabilir.

#### a) Alüminyum İyonları

Alüminyum III (Al III) iyonik formundaki alüminyum (Al) iyonları elüsyon sırasında alümina kolondan

elue edilebilir, ancak pratikte bu çok nadir olan bir durumdur. Elüattaki aşırı Al, alümina kolonunun parçalandığının bir göstergesidir. Al iyonları, hazırlanan bazı radyofarmasötikleri olumsuz etkileyerek aktivitenin istenmeyen organlarda tutulumuna neden olabilir (örneğin; kemik görüntüleme için hazırlanan radyofarmasötiklerin akciğerde tutulması). Her elüat, Al kaçağı açısından kontrol edilmelidir. Al kimyasal bir safsızlıktır.

Tüm Al iyonlarını tamamen ortadan kaldırmak imkansızdır. Al III [örneğin Amerika Birleşik Devletleri Farmakope Konvansiyonu (*U.S. Pharmacopeial Convention - USP*)] için önerilen limitler, kolon fisyon ürünü olan molib'den (Mo) hazırlandığında 10 µg/mL ve termal nötron aktivasyonu ile elde edilen Mo-99 kullanıldığında ise 20 µg/mL'dir.

Al III iyonu kolorimetrik olarak kolaylıkla ölçülebilir. Bu testte, test şeridinin bir ucuna elüattan bir damla, diğer ucuna ise 10 µg/mL konsantrasyonda standart bir Al III çözeltisi damlatılır. Elüatın testi geçmesi için elüat noktasının renginin standart noktadan daha az yoğun olması gerekir. Elüat noktası standarttan daha yoğun renkliyse, elüat izin verilen sınırların üzerinde Al konsantrasyonu içermektedir bu nedenle elüat atılmalıdır (11,12).

#### b) Molibden-99 Aktivitesi

Tc-99m jeneratöründeki ana radyonüklid olan Mo-99, alümina kolona kimyasal olarak bağlanmaktadır. Bu bağlanma, Mo-99'un izotonik serum fizyolojik çözeltisi tarafından kolondan kolayca elue edilmesini önleyecek kadar güçlüdür. Bununla birlikte, jeneratörden elue edilen eluatta her zaman bir miktar Mo-99 safsızlığı bulunmaktadır ve bu radyonüklidlik safsızlık olarak adlandırılır. Elue edilmiş üründe veya insan uygulaması için hazırlanan radyofarmasötiklerde izin verilen Mo-99 seviyeleri ile ilgili çeşitli düzenlemeler vardır. İzin verilen sınırların üzerinde Mo-99 safsızlığı bulunması hastalarda gereksiz radyasyon dozuna neden olabileceği için önemlidir. Genel olarak kabul edilen sınır (Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi), uygulama sırasında 0,15 Curie (µCi) Mo-99/mCi Tc-99m'den fazla radyonüklidlik safsızlık içermemesidir. Elüatın son kullanma süresi, elüsyon zamanından itibaren 12 saati geçmemelidir.

Mo-99 kaçak testi: Eluat içerisindeki Mo-99 aktivitesi 6 mm kalınlığındaki özel bir kurşun domuz ile doğrudan ölçülerek yapılır. Daha sonra elüatın Tc-99m aktivitesi doz kalibratöründe ölçülür. Mo-99'un aktivitesi (µCi) Tc-99m'in (mCi) aktivitesine bölünür. Eğer bu oran

enjeksiyon zamanında  $<0,15 \mu\text{Ci Mo-99/mCi Tc-99m}$  ise jeneratör eluatı Mo-99 kaçağı testini geçer (11,12).

### c) Radyokimyasal Safsızlık

Jeneratörden elue edilen çözelti içerisinde Tc-99m'in kimyasal olarak +7 oksidasyon basamağında bulunan perteknetat iyonu ( $^{99m}\text{TcO}_4$ ) olarak bulunması gerekir. Çoğu kit formülasyonunda bu iyon, insan uygulamasında kullanılmak üzere radyofarmasötik dozu oluşturmak için uygun liganda bağlanmadan önce +5, +4, +1 gibi daha düşük bir oksidasyon durumuna indirgenir. Elüatta perteknetat formunda olmayan herhangi bir Tc-99m iyonu radyokimyasal safsızlık olarak kabul edilir.

Genelde jeneratörlerden elue edilen çözeltilerde görülebilen en yaygın safsızlık, hidrolize indirgenmiş Tc'dir. İndirgenmiş Tc, insana enjekte edildiğinde karaciğer ve dalakta yerleşerek çözünmeyen bir "kolloid" oluşturur. Bu da görüntüleme çalışmalarında yanlıya sebep olabilir. Radyokimyasal safsızlıklar, kağıt kromatografisi ile kolayca belirlenebilir. USP, perteknetat için kabul edilebilir minimum saflığı %95 olarak önermektedir (11,12).

### d) Serum Fizyolojik Konsantrasyonu, pH ve Biyolojik Safılık

Jeneratörden elue edilen perteknetat, çeşitli kalite kontrol testlerinden geçtikten sonra doğrudan hastalara enjekte edilebilir. Bu testler arasında yukarıda belirtilenlerin yanı sıra potansiyel hidrojen (pH) ve serum fizyolojik konsantrasyonu gibi bazı kontrollerde bulunmaktadır. pH, bir ölçüm cihazı veya pH kağıdı ile kolayca belirlenir ve insan uygulaması için kabul edilebilir aralık olan pH 4 ile 7 arasında olmalıdır. Serum fizyolojik çözeltisi izotonik olmalıdır. Enjekte edilebilir tüm farmasötikler ve dolayısıyla radyofarmasötikler, sterilite testi ile organizmaların yokluğu ve pirojen testi ile bakteri artıklarının (lipopolisakkaritler) yokluğu açısından kontrol edilmelidir (11,12).

### Klinik Mo-99/Tc-99m Jeneratörünün Özellikleri

Etkili bir Mo-99/Tc-99m jeneratör sistemi aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır (1,4,8):

- Zorlu kimyasal reaksiyonlar gerektirmeyen, hastanelerde ve Nükleer Tıp merkezlerinde uygulanabilir, basit, güvenli ve kullanıcı dostu operasyonel protokoller kullanılmasına uygun olmalıdır.
- Tc-99m'nin 6 saatlik yarı ömrü nedeniyle bozunmadan dolayı oluşacak radyoaktivite kaybını en aza indirmek amacıyla hızlı radyokimyasal ayırma

sağlanmalı.

- Jeneratörün çalışma ömrü boyunca tekrarlanabilir bir ayırma verimliliği ile mümkün olan en yüksek elüsyon verimi elde edilmeli.
- İhmal edilebilir miktarda radyoaktif atıkla sürdürülebilir elüsyonlar yapabilmeli.
- Herhangi bir saflaştırma işlemine ihtiyaç duymadan yüksek özgül aktiviteye sahip taşıyıcısız Tc-99m radyoaktif çözeltisi elde edilmeli.
- Herhangi bir elüsyon döngüsünde kimyasal işleme gerek kalmadan steril, izotonik ve pirojen içermeyen Tc-99m radyoaktif çözeltisi elde edilmeli.
- Tc-99m radyoaktif çözeltisi yüksek kimyasal, radyokimyasal ve radyonüklid saflıkta elde edilebilmeli.
- Radyasyona maruz kalma dozunu azaltmak için elüsyon işlemi sırasında mümkün olan en az sayıda personelin çalışması sağlanmalı.
- Tc-99m radyoaktivitesine olası herhangi bir kontaminasyonu önlemek için yüksek radyasyon kararlılığına sahip kimyasal solüsyonların ve malzemelerin kullanımı sağlanmalıdır (4).

## Mo-99 Üretim Yöntemleri

### Fisyon

Fisyon yoluyla radyoizotop üretimi, reaktör yakıtının doğrudan ışınlanması yerine özel uranyum (U) hedeflerinin ışınlanmasıyla gerçekleştirilir. Tıbbi kullanım için üretilen Mo-99'nun çoğu, U-Al alaşımı gibi yüksek oranda zenginleştirilmiş uranyum (HEU) kaynaklı hedefin bölünmesi ile oluşur. Bu amaçla Uranyum-235'in (U-235) nötronlar (n) ile ışınlanması sonucu fisyon meydana gelir ve fisyonun yaklaşık yüzde 6,1'i Mo-99 üretimiyle sonuçlanır. U fisyonu, Mo-99'u üretmek için "altın standart" olarak kabul edilir, çünkü üretim süreci, özellikle HEU kullanıldığında oldukça yüksek verimle gerçekleşir. Ayrıca elde edilen Mo-99'un yüksek bir özgül aktiviteye [(gram başına  $>1.000 \text{ Curies (Ci/g)}$ )] sahip olması, geleneksel Tc jeneratörlerinde kullanıma uygun hale getirmektedir.

Düşük düzeyde zenginleştirilmiş uranyum içeren hedeften Mo-99 üretimi de mümkündür. Ancak, bu yöntemde Mo-99 verimi HEU'dan üretilenin yaklaşık %20'si kadardır (6,13).

### Nötron Aktivasyonu

Mo'nun nötron aktivasyonu, Mo-99 üretimi için alternatif bir yoldur. Mo'nun bilinen 35 izotopundan yedisi doğal olarak bulunur. Doğal olarak oluşan bu

izotoplardan beşi, 94'ten 98'e kadar atomik kütlelerle kararlıdır. Molibden-98 (Mo-98) (doğal molibden), dünyadaki tüm Mo'nun yaklaşık %24'ünü oluşturan en yaygın izotopdur.

Bu süreçte, Mo-99, Mo'nun (Mo-98) bir termal nötron ile [Mo-98 (n,γ)Mo-99] ışınlanmasıyla üretilir. Bir nükleer reaktörde uranyumun bölünmesiyle üretilen termal (~0,025 eV) veya epitermal (0,025-1,0 eV) nötronlar, reaktöre yerleştirilmiş kararlı Mo-98 hedef malzemesini bombardıman ederek Mo-99 radyonüklidini üretmek için kullanılabilir. Bu süreçte, Mo-98 bir nötron (n) yakalar ve bir γ ışını yayarak Mo-99'a dönüşür. Nötron yakalama, Mo-99'u üretmek için fisyonun daha az verimli bir süreçtir çünkü Mo-98 o için nötron yakalama kesiti, U-235'in fisyon kesitinden üç kat daha küçüktür. Ayrıca, nötron yakalama tarafından üretilen Mo-99 daha düşük bir spesifik aktiviteye (tipik olarak 0,1-1 Ci/g) sahiptir ve geleneksel Tc jeneratörlerinde kullanım için bu spesifik aktivite çok düşük kalmaktadır (6,13).

#### Hızlandırıcı

Parçacık hızlandırıcılar genellikle maddenin ve enerjinin doğasını incelemek için kullanılmaktadır. Ayrıca Tc-99m gibi sağlık alanında kullanılan radyoizotopların üretilmesi için önemli bir teknik olarak kabul edilmektedir (13).

Mo-99 ve Tc-99m, hızlandırıcılardan nötronlar, protonlar veya fotonlar ile U veya Mo'nun ışınlanmasıyla üretilebilir. Günümüzde parçacık hızlandırıcılar sağlık alanında kullanılan Mo-99 veya Tc-99m üretmek için kullanılsa da, çeşitli reaksiyonlar bilim insanları tarafından araştırılmış ve araştırılmaya devam etmektedir (6).

#### Mo-99/Tc-99m Tedarik Zinciri

Daha önce belirtildiği gibi, sağlık alanında kullanılan Mo-99'un neredeyse tümü, araştırma reaktörlerinde Uranyum-235 (U-235) içeren hedeflerin ışınlanmasıyla üretilir. Bu üretim süreci için tedarik zinciri aşağıdaki gibidir;

1. Hedef tedarikçiler: Mo-99 üretimi için U-235 hedefleri üreten kuruluşlar.
2. Işınlama hizmeti sağlayıcıları: Mo-99 üretmek için U-235 hedeflerini ışınlayan kuruluşlar.
3. Mo-99 tedarikçileri: Ticari satış için Mo-99'u geri kazanmak ve saflaştırmak için ışınlanmış hedefleri işleyen kuruluşlar.
4. Tc jeneratör tedarikçileri: Ticari satış için Tc jeneratörleri üreten kuruluşlar.
5. Tc-99m tedarikçileri: Tc-99m sodyum perteknetat ( $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) ve/veya Tc-99m işaretli radyofarmasötikleri son kullanıcılara satan kuruluşlar.

6. Tc-99m son kullanıcıları: Tıbbi prosedürlerde kullanılmak üzere  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  ve/veya Tc-99m etiketli radyofarmasötikleri satın alan hastaneler ve klinikler (6,14).

Bu tedarik zinciri, Mo-99/Tc-99m'yi haftalık olarak teslim etmek üzere tasarlanmıştır. Mo-99 ve Tc-99m'nin kısa yarılanma ömürleri nedeniyle "tam zamanında" teslimat, tedarik zincirinin başarılı bir şekilde işletilmesi için esastır.

Mo-99 nükleer reaktörlerde U-235'in fisyonu [U-235(n,f) Mo-99] ile elde edilen bir radyonüklittir. Dünyanın Mo-99 arzı, başlıca altı eski reaktör tarafından sağlanmaktadır. Bu reaktörler günümüzde Mo-99'un küresel arzın %90-95'ini karşılamak için üretim yapmaktadırlar (Tablo 2) (4).

Mo-99/Tc-99 jeneratörlerinin üretimi, nakliyesi veya

**Tablo 2. Dünyada global pazarda Molibden-99 (Mo-99) üreten reaktörler ve buldukları ülkeler (4)**

Işınlama tesisi	Işınlanan ülke	Hedef	Planlanan kapanma tarihi
BR-2	Belçika	HEU/LEU	2026
HFR	Danimarka	HEU/LEU	2026
LVR-15	Çekya	HEU/LEU	2028
Maria	Polonya	HEU	2040
OPAL	Avustralya	LEU	2057
Safari-1	Güney Afrika	LEU	2030
Osiris	Fransa	HEU	2018-kapandı
NRU	Kanada	HEU	2015-kapandı

teslimatındaki herhangi bir noktada meydana gelen kesinti, hastaların bakımı üzerinde önemli etkilere neden olmaktadır (5).

Mo-99 üretimi, bu yaşanan reaktörlerin plansız kapanması nedeniyle 2009'dan bu yana birçok kez beklenmedik bir şekilde kesintiye uğramıştır. Bu kesintiler Mo-99 tedarikçisinde sıkıntı yaşanmasına neden olmuştur. Bu sıkıntılar, bilim insanlarını Tc-99m üretimi için alternatif yollar araştırmaya yöneltmiştir (14-18).

#### Tc-99m Alternatif Üretim Yöntemi

2009 yılında meydana gelen Mo-99 arzının ve dolayısıyla Tc-99m eksikliği, Mo-99 ve Tc-99m için alternatif üretim yöntemlerinin daha fazla araştırılması fikrini ortaya çıkarmıştır. Doğrudan Tc-99m üretimi için Molibden-100 (Mo-100) (p,2n) Tc-99m, Mo-98(p,γ) Tc-99m, Mo-100 (d,3n) Tc-99m, Mo-98 (d,n) Tc-99m,

Molibden-97 (Mo-97) ( $d,\gamma$ ) Tc-99m ve Molibden-96 (Mo-96) ( $\alpha,p$ ) Tc-99m gibi çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir. Ancak bu yöntemler içerisinde proton kaynaklı reaksiyonlardan, döteron veya  $\alpha$  parçacığı kaynaklı reaksiyonlara kıyasla daha yüksek üretim verimi elde edildiği bildirilmiştir. Ek olarak, döteronların veya  $\alpha$  parçacıklarının yüksek ışın yoğunluğuna sahip hızlandırıcılar şu an dünyada çok nadir olarak bulunmaktadır (4). Bu nedenlerle hızlandırıcı temelli yöntemler arasında, zenginleştirilmiş bir Mo hedefin (Mo-100>%99) hızlandırıcıda proton ışınlanması yoluyla doğrudan Tc-99m üretimini içeren yöntem [Mo-100( $p,2n$ ) Tc-99m] en umut veren yöntem olarak görülmektedir (15,19).

2012'de Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (*International Atomic Energy Agency*), Mo-100 ( $p,2n$ ) Tc-99m reaksiyonunu kullanarak Tc-99m'nin doğrudan hızlandırıcıda üretimini hedefleyen "Accelerator based Alternatives to Non-HEU production of Mo-99/Tc-99m" isimli bir araştırma projesi başlatmıştır. Dünya çapında kurulu 950'den fazla küçük tıbbi hızlandırıcı olması sebebiyle önerilen üretim yönteminin uzun vadeli bir çözüm olması beklenmektedir (4,16,19,20). Son zamanlarda, mümkün olan en düşük safsızlık seviyesiyle yüksek özgül aktivitede Tc-99m'yi üretmek için en uygun koşulları araştırmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, Tc-99m ürününün büyük ölçüde üç ana faktöre bağlı olduğu sonucuna varmıştır: Mo-100 hedef zenginleştirme kalitesi, ışınlama koşulları ve kimyasal işlemenin süresi. En sık kullanılan Mo hedef malzemesi Mo metalidir. Ayrıca  $MoO_3$  ve  $Mo_2C$  bileşiklerinin kullanımı da mümkündür.

Hedef malzemenin saflığı son ürün olan Tc-99m'nin kalitesinde büyük bir rol oynar. Bu nedenle safsızlık seviyesini azaltmak için Mo-100 hedeflerinin izotopik bolluğunun %99,5'ten az olmaması gerekmektedir. Üretilen safsızlıkların bir kısmı ayırma ve saflaştırma işlemleri sırasında giderilebilir. Bununla birlikte, ışınlanma sonunda meydana gelebilen farklı Tc izotopları, Tc-99m ile aynı kimyasal davranışa sahiptir. Bu nedenle, bu izotopların ayrılması, özellikle mevcut geleneksel ayırma teknolojisinde, oldukça zahmetli zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Bu Tc safsızlıklarının önüne geçmek için bombardıman edilen ışının enerjisi, ışınlama süresi ve gelen ışının yoğunluğu gibi ışınlama parametrelerinin optimizasyonu yapılabilir.

Çözünmüş Mo-100 hedeflerinden Tc-99m geri kazanımı için birçok teknik uygulanmıştır. Tc-99m'nin kısa yarı ömrü nedeniyle, hızlı bir ayırma sağlayan ekstraksiyon yöntemi uygun bir yöntem olarak araştırmacılar

tarafından uygulanmıştır. En yaygın kullanılan yöntemler, Metil Etil Keton veya Setil Trimetil Amonyum Bromür kullanılarak gerçekleştirilebilen çözücü ekstraksiyonudur. Bununla birlikte Dowex-1 veya Polietilen Glikol gibi yüksek radyasyon direncine sahip iyon değiştirici emici malzemelerin kullanımını içeren kolon kromatografik ayırma yöntemleri de kullanılmaktadır (4).

Hızlandırıcıda üretilen Tc-99m teknolojisi son yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve bazı başarılar elde edilmiştir. Bu yöntem, acil durumlarla başa çıkmada Tc-99m elde etmek için yedek çözüm olarak kabul edilebilir. Ancak mevcut Mo-99/Tc-99m jeneratör üretimini tamamen ikame etme potansiyeli henüz yetersiz olarak görülmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak Mo-99/Tc-99m jeneratörleri, çeşitli Nükleer Tıp uygulamalarında kullanılan Tc-99m üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu jeneratörler tıbbi kullanım için güvenilir ve oldukça yüksek verimde Tc kaynağı oluşturmaktadırlar. Son yıllarda reaktörlerde yaşanan kesintiler nedeniyle Mo-99 kaynağının temininde ve dolayısıyla Tc-99m üretiminde sıkıntılar yaşanmış olsa da günümüzde halen daha Tc-99m üretiminde Mo-99/Tc-99m jeneratörleri bu derlemede de bahsedilen benzersiz özellikleri nedeniyle vazgeçilmez bir üretim yöntemi olma özelliğini korumaktadır.

## Kaynaklar

1. Sakr TM, Nawar MF, Fasih TW, El-Bayoumy S, Abd El-Rehim HA. Nano-technology contributions towards the development of high performance radioisotope generators: The future promise to meet the continuing clinical demand. *Appl Radiat Isot* 2017;129:67-75.
2. Budinger TF, Jones T. History of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. In book: *Comprehensive Biomedical Physics* 2014;1-37.
3. IAEA. Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Manufacture of Kits. *Technetium-99m Radiopharm Manuf Kits*; 2008.
4. Nawar MF, Türler A. New strategies for a sustainable 99mTc supply to meet increasing medical demands: Promising solutions for current problems. *Front Chem* 2022;10:926258.
5. Rovais MR, Aardaneh K, Aslani G, Rahiminejad A, Yousefi K, Boulouri F. Assessment of the direct cyclotron production of (99m)Tc: An approach to crisis management of (99m)Tc shortage. *Appl Radiat Isot* 2016;112:55-61.
6. NAP. Molybdenum-99 for Medical Imaging. Washington D.C., U.S.A.: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; 2016.

7. Lebowitz E, Richards P. Radionuclide generator systems. *Semin Nucl Med* 1974;4:257-268.
8. IAEA. Radiotracer generators for industrial applications: IAEA Radiation Technology Series No. 5. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2013. Available at: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1579\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1579_web.pdf).
9. Uzunov N, Yordanova G, Salim S, et al. Quality assurance of Mo-99/Tc-99m radionuclide generators. *Acta Sci Nat* 2018;5:40-47.
10. NAP. Medical Isotope Production without Highly Enriched Uranium. Washington D.C., U.S.A.: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; 2009.
11. İçhedef Ç, Ertay T. Radyonüklid Jeneratörleri. Uygulamalı Temel Radyofarmasi, Bölüm 6 p. 101-116, (Ed. Perihan Ünak, Gülay Durmuş Altun, Serap Teksöz, F. Zümrüt Biber Müftüleri, Ed., Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2017, ISBN: 9786053353522.
12. IAEA Human Health Campus. Elution of the 99Mo 99mTc generator. [https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Eluting\\_the\\_Generator/Generator\\_Module/Elution\\_of\\_the\\_99Mo99mTc\\_generator/index.html](https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Eluting_the_Generator/Generator_Module/Elution_of_the_99Mo99mTc_generator/index.html)
13. Hasan S, Prelas MA. Molybdenum-99 production pathways and the sorbents for <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc generator systems using (n, γ) <sup>99</sup>Mo: a review. *SN Appl Sci* 2020;2:1-28.
14. NEA. The supply of medical radioisotopes: review of potential molybdenum-99/technetium-99m production technologies. Nuclear Development NEA/SEN/HLGMR. Paris, France: Nuclear Energy Agency. 2010.
15. Martini P, Boschi A, Cicoria G, et al. In-house cyclotron production of high-purity Tc-99m and Tc-99m radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot* 2018;139:325-331.
16. Gumiela M. Cyclotron production of <sup>99m</sup>Tc: Comparison of known separation technologies for isolation of <sup>99m</sup>Tc from molybdenum targets. *Nucl Med Biol* 2018;58:33-41.
17. Ruth TJ. The shortage of technetium-99m and possible solutions. *Annu Rev Nucl Part Sci* 2020;70:77-94.
18. Uzunov NM, Melendez-Alafort L, Bello M, et al. Radioisotopic purity and imaging properties of cyclotron-produced <sup>99m</sup>Tc using direct <sup>100</sup>Mo(p,2n) reaction. *Phys Med Biol* 2018;63:185021.
19. IAEA. Cyclotron Based Production of Technetium-99m. 2017:76.
20. Boschi A, Martini P, Pasquali M, Uccelli L. Recent achievements in Tc-99m radiopharmaceutical direct production by medical cyclotrons. *Drug Dev Ind Pharm* 2017;43:1402-1412.