

**AMİN GRUBU İÇEREN KARBOKSİLİK ASİT  
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN Tc-99m İLE  
İŞARETLENEREK BİYODAĞILIMLARININ  
YAPILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Yakup GEREN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ENGİNAR**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**OCAK 2008**

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**AMİN GRUBU İÇEREN KARBOKSİLİK ASİT TÜREVİ BİLEŞİKLERİN  
Tc-99m İLE İŞARETLENEREK BİYODAĞILIMLARININ YAPILMASI**

**Yakup GEREN**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ENGİNAR**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**OCAK 2008**

## ONAY SAYFASI

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ENGİNAR danışmanlığında,  
Yakup GEREN tarafından hazırlanan

“Amin Grubu İçeren Karboksilik Asit Türevi Bileşiklerin Tc-99m ile İşaretlenerek  
Biyodağılımlarının Yapılması” başlıklı bu çalışma, lisansüstü eğitim ve öğretim  
yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca

07 / 02 /2008

tarihinde aşağıdaki jüri tarafından

Anabilim Dalında

tezi olarak oybirliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvanı, Adı, SOYADI	İmza
Başkan	Doç. Dr. İbrahim EROL	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ENGİNAR	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Eser KAYA	

Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetin Kurulu'nun  
...../...../..... tarih ve  
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Zehra BOZKURT  
Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>TEŞEKKÜR</b>	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	vi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vii
<b>RESİMLER DİZİNİ</b>	ix
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	x
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1 Radyoizotopların Üretimi	4
2.1.1 Parçacık Hızlandırıcılar	4
2.1.2 Radyoizotopların Üretimi İçin Kullanılan Diğer Yöntemler	5
2.2 Radyonüklidler	6
2.2.1 Radyonüklidin Seçimi	6
2.3 Radyofarmasotik	6
2.4 Teknesyum Kimyası	9
2.4.1 Tc-99m Radyofarmasötiklerle Organ görüntüleme	11
2.4.2 Tc-99m ile İşaretleme	11
2.4.3 Tc-99m Radyofarmasötiklerde Kullanılan Kalite Kontrol Yöntemleri	12
2.4.3.1 İnce Tabaka kromatografisi	13
2.4.3.2 Kağıt elektroforezi	14
2.4.3.3 Lipofilite	14
<b>3. MATERYAL VE METOT</b>	15
3.1 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	15
3.2 İşaretleme Yöntemi	15
3.2.1 Tc-99m İle İşaretleme Çözeltilerinin Hazırlanması	15
3.3 Tc-99m İle İşaretleme Bileşiklerinin Kalite Kontrol Çalışmaları	16

3.3.1 Kağıt Elektrofözezi Yöntemi	16
3.3.2 Radyo İnce Tabaka Kromatografî (RTLC) Yöntemi	16
3.3.3 Lipofilite Çalışmaları	17
3.4 Dişî Albino Wistar Sıçanlar Üzerinde Yapılan Biyodağılım Çalışmaları	18
2.5 Yeni Zelanda Beyaz Tavşanlarda Yapılan Sintigrafî Çalışmaları	18
<b>4. BULGULAR ve TARTIŞMA</b>	<b>20</b>
4.1 Kalite Kontrol Sonuçları	20
4.1.1 RTLC İle Elde Edilen Sonuçlar	20
4.1.2 Kağıt Elektrofözezi Yöntemi İle Elde Edilen Sonuçlar	24
4.1.3 İn Vivo Çalışmaları	30
4.1.3.1 Sıçanlar üzerinde yapılan Tc-99m ile işaretili bileşiklerin biyodağılım çalışmalarının sonuçları	30
4.1.3.2 Tc-99m İle işaretili bileşiklerin Yeni Zelanda Beyaz tavşanlardaki sintigrafisi	34
4.1.4 n-Octanol / Su Oranı (Lipofilite) Sonuçları	38
4.1.5 İnaktif bileşiklerin Rf Değerleri	40
4.1.6 Tc-99m ile İşaretlenen Bileşiklerin İşaretleme Verimleri	41
<b>5. SONUÇ</b>	<b>42</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>43</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## **ÖZET**

### **Yüksek Lisans Tezi**

**Amin Grubu İçeren Karboksilik Asit Türevi Bileşiklerin Tc-99m ile İşaretlenerek  
Biyodağılımlarının Yapılması**

**Yakup GEREN**

**Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ENGİNAR**

**2. Danışman: Yrd. Doç. Dr. Eser KAYA**

Günümüzde hastalıkların tanı ve tedavisinde değişik yol ve metotlar uygulanmaktadır. Özellikle tümörlerin tanı ve tedavisinde hedefe yönelik olarak radyofarmasötiklerin kullanımları her geçen gün artmaktadır. Bu radyofarmasötikler bazı özel taşıyıcı moleküllerin uygun radyonüklidlerle işaretlenmesinden elde edilirler.

Bu çalışmada; 3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit, 2-amino tereftalik asit, N-nitro-L-arginin, 2-amino-5-bromobenzoik asit, 4-aminohippurikasit, 2-kuinolinol, 5-methoksindol-2-karboksilik asit türevi bileşikler Tc-99m ile işaretlenerek, bu ürünlerin radyokimyasal verimleri RTLC (Radio İnce Tabaka Kromatografisi) metodu kullanılarak belirlenmiştir.

Sintigrafi çalışmaları Yeni Zelanda Beyaz tavşanlarda ve biyodağılım çalışmaları ise Albino Wistar sıçanları üzerinde yapılmıştır. Bu sıçanlar eter atmosferinde öldürülerek iç organları çıkarılmıştır. Organlardaki aktivite ise gama sayıcısı ile sayılmıştır. Gram-doku başına düşen aktivite hesap edilerek aktivitenin zamanla değişimi incelenmiştir.

**2008, 43 sayfa**

**Anahtar Sözcükler :** Tc-99m, Amino asit türevi bileşikleri, Biyodağılım, Sintigrafi

## **ABSTRACT**

### **Master Thesis**

### **Labelling of Amino group Containing Carboxylic Acid Derivatives with Tc-99m and Making of Its Biodistributions**

**Yakup GEREN**

**Afyon Kocatepe University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry**

**Supervisor: Asst. Prof. Dr. Hüseyin ENGİNAR**

**Co-Supervisor: Asst. Prof. Dr. Eser KAYA**

Today, diagnosis and therapy of illnesses were used different methods. Especially, using of radiopharmaceutical are increasing in diagnosis and targeted therapy of tumors every day. These radiopharmaceuticals were obtained from carrier molecules labeled with radionuclides.

In this study; 3-amino-2-pyrazinecarboxylic acid, 2-amino terephthalic acid, N-nitro-L-arginine, 2-amino-5-bromobenzoic acid, 4-aminohippuric acid, 2-quinolinol and 5-methoxyndole-2-carboxylic acid were labeled with Tc-99m. RTLC (Radio Thin Layer Chromatography) method was used to determine radiochemical yields.

Sintigraphy studies were performed on New Zealand White rabbits and biodistribution studies were made on Albino Wistar rats. Rats were killed by ether narcotization and the organs were removed. Their activities were counted by a gamma counter. The activity per gram tissue was calculated and time activity curves were generated.

**2008 43 pages**

**Keywords:** Tc-99m, Amino acids, Biodistribution, Sintigraphy

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım sırasında engin bilgisini, her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ENGİNAR' a sonsuz saygı ve en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım boyunca yardımcı olan A.K.Ü. Nükleer Tıp A.B.D. Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Eser KAYA' ya, Enstitü Laboratuvarlarında her türlü çalışma olanağını sağlayan E.Ü. Nükleer Uygulamalar A.B.D Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Perihan ÜNAK' a, Sayın Prof. Dr. Fatma YURT' a, Sayın Yrd. Doç. Dr. F. Zümrüt BİBER' e ve Araştırma Görevlisi Çiğdem ACAR' a, tavşanların sintigrafi çekimleri sırasında yardımlarını esirgemeyen Konya Meram devlet hastanesinde görevli Uz. Dr. Mustafa CAYCI' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarda kullandığımız  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  sağlayan A.K.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalına, çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen A.K.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Doç. Dr. İbrahim EROL' a ve Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Cemal ÇİFCİ' e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Aysel BÜYÜKSAGİS' a maddi ve manevi desteklerini hiç eksik etmeyen aileme ve çok değerli arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Yakup GEREN



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### 1. Simgeler

A	Alfa
N	Nötron
$\gamma$	Gama
$\beta^+$	Pozitron

### 2. Kısaltmalar

$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Perteknetat
Rf	Relative front
ITLC	İnce tabaka kromatografisi
$^{99m}\text{Tc}$	Teknesyum
RTLC	Radyo ince tabaka kromatografisi
$\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Kalay klorür
SF	Serum fizyolojik
İPA	İzopropil alkol
DTPA	Dietilen triamin pentaasetik asit
MAG3	Merkaptoasetiltriglaysin
EHİDA	N-(2,6-dietilasetanilido)iminodiasetik asit
sestaMIBI	$^{99m}\text{Tc}$ -metoksiisobutril- isonitrit
$^{99m}\text{Tc}$ - DMSA(V)	$^{99m}\text{Tc}$ -pentavalent dimerkaptosüksinik asit
$^{99m}\text{Tc}$ HMPAO	$^{99m}\text{Tc}$ teknesyumheksametillpropilenamin okzim
$^{99m}\text{Tc}$ -HSA	$^{99m}\text{Tc}$ -insan serum albumini
$^{99m}\text{Tc}$ -IgGs	$^{99m}\text{Tc}$ -immunglobulinler
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
SPECT	Single photon emission computed tomography
EC	Elektron capture
IT	İnternal transform

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No	
<b>Şekil 2.1</b>	Çalışmada kullanılan kimyasal bileşikler	8
<b>Şekil 2.2</b>	Tc-99m' in bozunma şeması	10
<b>Şekil 4.1</b>	Tc-99m-3-Amino-2-pyrazinkarboksilik asit' in RTLC kromatogramı.	20
<b>Şekil 4.2</b>	Tc-99m-2-Aminoterefitalik asit' in RTLC kromatogramı	21
<b>Şekil 4.3</b>	Tc-99m-N-nitro-L-arginin' in RTLC kromatogramı.	21
<b>Şekil 4.4</b>	Tc-99m -2-Amino-5-bromobenzoik asitin RTLC kromatogramı	22
<b>Şekil 4.5</b>	Tc-99m -4-Aminohippurikasitin RTLC kromatogramı	22
<b>Şekil 4.6</b>	Tc-99m -2-Kuinolünolün RTLC kromatogramı	22
<b>Şekil 4.7</b>	Tc-99m -5-Methoksindol-2-karboksilik asitin RTLC kromatogramı	23
<b>Şekil 4.8</b>	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ RTLC kromatogramı	23
<b>Şekil 4.9</b>	İnd Tc-99m RTLC kromatogramı	24
<b>Şekil 4.10</b>	Tc-99m -3-Amino-2-pyrazinekarboksilik asit' in elektroforez kromatogramı	25
<b>Şekil 4.11</b>	Tc-99m -2-Aminoterefitalik asit' in elektroforez kromatogramı	25
<b>Şekil 4.12</b>	Tc-99m -N-nitro-l-arginin' in elektroforez kromatogramı	26
<b>Şekil 4.13</b>	Tc-99m -2-Amino-5-bromobenzoik asit' in elektroforez kromatogramı	26
<b>Şekil 4.14</b>	Tc-99m -4-Aminohippurikasitin' in elektroforez kromatogramı	27
<b>Şekil 4.15</b>	Tc-99m -2-Kuinolünol' ün elektroforez kromatogramı	27
<b>Şekil 4.16</b>	Tc-99m 5-Methoksindol-2-karboksilik asit' in elektroforez	28
<b>Şekil 4.17</b>	Tc-99m' in elektroforez kromatogramı	28
<b>Şekil 4.18</b>	İndirgenmiş Tc-99m elektroforezi kromatogramı	29
<b>Şekil 4.19</b>	Tc-99m -3-Amino-2-pyrazin karboksilik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı	30
<b>Şekil 4.20</b>	Tc-99m -2-Aminoterefitalik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı	31
<b>Şekil 4.21</b>	Tc-99m -2-Amino-5-bromobenzoik asit' in Albino Wistar	31

	sıçanlardaki biyodağılımı	
<b>Şekil 4.22</b>	Tc-99m -N-nitro-L-arginin' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı	32
<b>Şekil 4.23</b>	Tc-99m -4-Aminohippurikasıit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı	32
<b>Şekil 4.24</b>	Tc-99m -2-Kuinolinol' ün Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı	33
<b>Şekil 4.25</b>	Tc-99m -5-Methoksindol-2-karboksilik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı	33

## RESİMLER DİZİNİ

		Sayfa No
<b>Resim 4.1</b>	Tc-99m -3-Amino-2-pyrazine karboksilik asit' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi	34
<b>Resim 4.2</b>	Tc-99m -2-Amino-5-bromobenzoik asit' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi	35
<b>Resim 4.3</b>	Tc-99m -5-Methoksindol-2-karboksilik asit' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi	35
<b>Resim 4.4</b>	Tc-99m -N-Nitro-L-arginin' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi	36
<b>Resim 4.5</b>	Tc-99m -2-Kuinolinol' ün Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi	36
<b>Resim 4.6</b>	Tc-99m -2-Aminotereftalik asid'in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi	37
<b>Resim 4.7</b>	Tc-99m -4-Aminohippurik asid' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi	37

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Çizelge 2.1</b> Nükleer tıpta kullanılan radyoizotopların bazıları	5
<b>Çizelge 4.1</b> Maddelerin lipofilite sonuçlarının çizelge halinde gösterimi	39
<b>Çizelge 4.2</b> Maddelerin Rf değerlerinin çizelge halinde gösterimi	40
<b>Çizelge 4.3</b> Tc-99m ile işaretlenen bileşiklerin işaretleme verimleri	41

## 1. GİRİŞ

Son yıllarda, aminoasit veya amin içeren karboksilik asit türevi bileşikler küçük boyutları, kolay hazırlanma ve işaretlenebilme, C- ve N- ucundan bifonksiyonel şelatlama ajanlarıyla kompleks oluşturabilme gibi özelliklerinden dolayı görüntüleme ve tümör hedefli kullanımlar için nükleer tıpta tercih edilmektedirler (Okarvi, 2004). Gerek görüntüleme gerekse tedavi amaçlı kullanılan bu bileşikler radyofarmasötiklerinin tasarlanmasında uygun yapının seçilip, uygun radyonüklidler ile işaretlenmesi gerekmektedir.

Gerek görüntüleme, gerekse tedavi amacıyla uygun radyofarmasötiklerin geliştirilmesi için uygun taşıyıcı moleküllerin tasarlanması, sentez edilmesi ve uygun radyonüklidlerle işaretlenmesi gerekir. Yeni sistematik tedaviler ile ilgili araştırma alanlarından biri radyonüklidler ile işaretli bileşikler veya radyonüklidlerin kullanılmasıdır. Buna sistematik veya hedefe yönlendirilmiş radyasyon tedavisi (targeted radiation therapy) denir. Maalesef hedef dokuda kesin olarak etkili olabilen bir yeni formül henüz ortaya çıkmış değildir. Ancak bu alanda görüntüleme ve tedavi amacıyla geliştirilen radyofarmasötik kullanımında günden güne artış görülmektedir. Bu radyofarmasötikler bazı özel taşıyıcı moleküllerin uygun radyonüklidler ile işaretlenmesi ile hazırlanırlar. Öte yandan tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyonüklidlerden beklenen özellikler de birbirinden farklıdır.

Yeni bir radyofarmasötiğin tasarlanmasında çoğu uygulamada tercih edilen radyonüklid Tc-99m' dir. Bunun nedeni ise Tc-99m'nin 6 saat gibi kısa bir yarı ömre ve görüntüleme için uygun saf gama emisyon enerjisine sahip olmasıdır (Tubis et al., 1972; Taylor et al., 1978; Horiuchi et al., 1981; Karube et al., 1983; Ünak et al.,1998; Arano, 2002). Araştırmacılar Tc-99m ile işaretli amino asit ve peptid analoglarının düşük maliyetli ve görüntüleme kalitesinin daha iyi olması nedenleriyle bu radyofarmasötiklerin nükleer tıp klinik uygulamalarında rutin olarak kullanılmasının daha cazip olduğunu rapor etmektedirler (Vallabhajosula et al., 1996; Sampson, 1999).

Tc-99m ve bununla işaretli bileşikler nükleer tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Sodyum perteknetat beyin, tiroid, plesenta lokalizasyonu ve gastrik mukoza

görüntülenmesinde, Tc-99m ile işaretli albümin plesenta lokalizasyonu, kan ve plazma hacminin belirlenmesinde, karaciğer görüntülenmesinde, T-99m-bikisat beyin görüntülenmesinde, Tc-99m-etidoranete kemik görüntülenmesinde gibi yerlerde kullanılmaktadır (Swanson, 1990).

Tc-99m ile işaretli amin ve karboksilik asit içeren bileşikler ise; kemik sintigrafisinde kullanılan Tc-99m ile işaretli dietilentriaminpentaasetikasit (DTPA), karaciğer sintigrafisinde kullanılan Tc-99m ile işaretli N-(2,6-diethylacetanilido) iminodiasetik asit (EHİDA) ve böbrek sintigrafisinde kullanılan 99m-Tc-MAG3 (merkaptasetiltriglisin) gibi birçok farmasötik amin içeren karboksilik asit türevi bileşiklerdir (Abram and Alberto, 2006).

Ayrıca Tc-99m ile işaretli bileşikler tümör görüntülenmesinde de kullanılmaktadır. Malign tümörlerin ve yangısal odakların belirlenmesi için özellikle geliştirilmiş sintigrafik metotlar vardır (Balogh et al., 1997). Bu amaçla en sık kullanılan radyofarmasötikler; 99mTc-metoksiisobutril-isonitrit(MIBI), 99mTc-pentavalent dimerkaptosüksinik asittir (99mTc-DMSA) (Balogh et al., 1999).

Tc-99m ile işaretli bileşiklerden yangısal odakların belirlenmesinde de yararlanılmaktadır. Bu amaçla; otolog, lökosit işaretleme ajanları; 99mTechnetiumhexamethylpropyleneamine oxime (99mTc HMPAO), Indium oxime, tropolone, artmış kan akımı ya da kapiller permeabiliteyi belirlemek için kullanılan ajanlar; 99mTc-insan serum albumini (99mTc-HSA), 99mTc-immunglobulinler (99mTc-IgGs) en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötiklerdir. Sintigrafi; septisemi, yangısal barsak hastalıkları, osteomyelitis, septik artritis, diskospondilitis gibi çeşitli hastalıklardan şüphelenildiğinde, hastalığın yerinin belirlenmesi amacıyla kullanılabilir (Sarierler., 2004).

Bu çalışmada Tc-99m ile işaretlenebilecek yedi kimyasal bileşik belirlenmiştir. Bunlar; 3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit, 2-aminoterefitalik asit, N-nitro-L-arginin, 2-amino-5-bromobenzoik asit, 4-aminohippurik asit, 2-kuinolinol ve 5-methoksindol-2-

karboksilik asit bileşikleridir. Tc-99m ile işaretlenen bu bileşiklerin sıçanlarda biyodağılım ve tavşanlarda ise sintigrafi çalışmaları yapıldı.



## **2. GENEL BİLGİLER**

Nükleer tıpta kullanılan radyoizotopların tamamı yapay olarak üretilmektedir. Bu izotoplar değişik yöntemlerle üretilirler.

### **2.1 Radyoizotopların Üretimi**

Nükleer tıpta kullanılan radyoizotoplar nükleer santrallerden hızlandırıcılardan ve jeneratörlerden elde edilir. Bu radyoizotoplar kararlı hedef çekirdeğin bir parçacık ile bombardıman edilerek başka bir çekirdeğe dönüştürülmesi ile oluşturulurlar. Bu olay transmutasyon olarak adlandırılır. Nükleer reaksiyon iki basamakta gerçekleşir. İlk basamakta bombardıman yapan parçacık hedefteki çekirdeğe girer ve bu çekirdek tarafından bu parçacığın kinetik enerjisi ve bağlanma enerjisi çekirdeğe ilave edilerek yakalanır. Oluşan bileşik çekirdekte bu ilave enerji nükleonlar arasında bölüşülür. İkinci basamakta bir veya daha fazla nükleon çekirdekteki bağlanma enerjisini azaltacak yeterli enerjiye sahip olunca, çekirdekten ayrılan parçacık bu ilave enerjinin tamamını taşıyabilir veya yalnızca çekirdekten kurtulacak kadar enerjiye sahip olabilir. Kalan enerji yeni oluşan çekirdekten  $\gamma$ -ışını şeklinde salınacaktır. Bunun radyoaktiflik olmadığını, sadece basit olarak nükleer reaksiyonun ikinci kısmını teşkil ettiğini belirtmek gerekir.

#### **2.1.1. Parçacık Hızlandırıcılar**

Hızlandırıcılarla elde edilen radyoizotoplar siklotron veya lineer hızlandırıcılarda üretilmektedir. Nükleer reaksiyonun tipi ve istenilen verim kullanılan yöntemi belirler. Genelde radyofarmasötik üretimi için 30 MeV enerji siklotronları kullanılır. Lineer hızlandırıcılar 100-200 MeV enerji aralığında parçacıklar üretebilir. Nükleer tıpta kullanılan bazı tipik hızlandırıcılarda üretilen radyoizotoplara örnek aşağıdaki gibidir.

Hızlandırıcılarda üretilen radyoizotopların genel özellikleri;

- Elektron yakalama veya  $\beta^+$  bozunumu gösterir.
- Bu radyoizotoplar genellikle taşıyıcısızdırlar.
- Siklotron ürünleri nükleer reaktörde üretilenlere oranla çok küçük miktardadır.

Bu nedenle siklotron ürünleri çok pahalıdır.

### 2.1.2. Radyoizotopların Üretimi İçin Kullanılan Diğer Yöntemler

Uzun yarılanma ömrüne sahip olan radyoizotoplar nükleer reaktörlerde, siklotron ve lineer hızlandırıcılarda üretilmektedir. Yarı ömrü kısa olan radyoizotoplar ise kısa ömürlü radyoizotop üretimine izin verebilen jeneratörlerde üretilir.

**Çizelge 2.1** Nükleer tıpta kullanılan radyoizotopların bazıları (Yurt., 1998)

Radyonüklid	Bozunma şekli	Yarı ömrü	Foton enerjisi (keV)	Bolluk ( % )
C – 18	$\beta^+$	20.3 dak.	511	200
F – 18	$\beta^+$	109 dak.	511	194
P – 32	$\beta^-$	14.3 gün	-	-
Cr – 51	EC	27.7 gün	320	10
Co – 58	EC, $\beta^-$	71.3 gün	811 511	99 31
Fe – 59	$\beta^-$	45 gün	1099 1292	55 44
Kr – 81m	IT	13 san.	191	66
Mo – 99	$\beta^-$	66.7 saat	740 778	14 4
Tc – 99m	IT	6 saat	140	88
In – 111	EC	2.8 gün	172 247	90 94
In – 113m	IT	99.4 dak.	392	62
I – 123	EC	13 saat	159 27 ( X – ışını )	84 71
I – 125	EC	60 gün	35 27 ( X – ışını )	7 115
I – 131	$\beta^-$	8.1 gün	364 637	82 7

EC : elektron yakalama; IT: iç dönüşüm

## **2.2 Radyonüklidler**

Yayınladığı radyasyondan yararlanarak vücut dışından izlenebilen (tanı) veya vücut içinde bulunduğu dokuyu tahrip eden (tedavi) bileşendir.

### **2.2.1 Radyonüklidin Seçimi**

Tanı amacıyla uygulanan bir radyofarmasötiğin yapısındaki radyonüklidin, hastaya en az radyasyon dozu verecek, sayım cihazlarında iyi bir verim ve ayırım sağlayacak, biyoaktif bileşeni oluşturan maddeyle, kolaylıkla ve biyolojik davranışını değiştirmeyecek şekilde bağlanabilecek özelliklerde olması istenir (Wagner and Emmons, 1966; Özker, 1979; Qaim, 2001).

## **2.3. Radyofarmasötik**

Radyofarmasötikler, nükleer tıpta hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan, yapısında bir radyonüklid bulunduran bileşiklerdir.

Nükleer tıpta kullanılan radyofarmasötiklerin % 95' i tanı % 5' i ise tedavi amacıyla kullanılır. Radyofarmasötikler, radyonüklid ve farmasötik olmak üzere iki bileşenden oluşur. Radyonüklid yayınladığı radyasyondan yararlanarak vücut dışından izlenebilen veya vücut içinde bulunduğu dokuyu tedavi eden bileşendir. Farmasötik ise yapısında taşıdığı radyonüklidi vücudun içinde bilgi alınması istenen organ, doku veya bölgeye götüren etken maddedir. Bir radyofarmasötiğin tasarımında, öncelikle bir organ içinde yer bulabilecek veya organın fizyolojik işlevine katılacak farmasötik seçilir. Daha sonra uygun bir radyonüklid, seçilen farmasötiğe takılır, bu işleme işaretleme denir. Hastaya verilen radyofarmasötikten yayımlanan radyasyon bir dedektör ile ölçülür. İdeal bir radyofarmasötiğin hastanın mümkün olan en düşük radyasyon dozu alacak şekilde tasarlanması gerekmektedir. Bu sebeple tanı amacıyla kullanılacak radyofarmasötiğin bazı önemli özelliklere sahip olması gerekir.

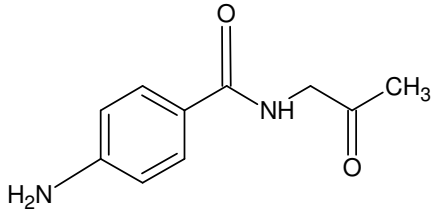
Bu özellikler:

- Kolay bulunabilmeli
- Kısa etkin yarı ömrü olmalı
- Parçacık radyasyonu yaymamalı
- $\gamma$  enerjisi 100-250 keV arasında olmalı
- Yüksek lokalizasyon oranı
- Metabolik uygunluk
- Hazırlama sırasında ve kullanılırken kimyasal olarak kararlı olmalıdır (Enginar, 2002; Ünak, 2003).

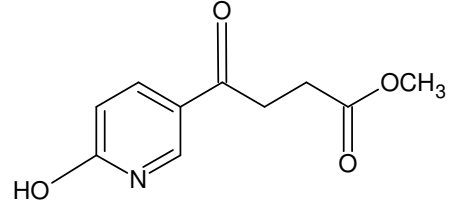
Kısa ömürlü radyoizotopların radyoaktif bozunmaları çabuk biçimde olacağından radyasyon dozu da kısa sürede azalır. Birçok nükleer tıp çalışmalarında genel olarak kullanılan radyoizotop Tc-99m' dir. Yarı ömrü 6 saattir. Tc-99m ile işaretli radyofarmasötikleri hazırlamak için ticari amaçla üretilmiş ilaçları bulmak zordur ve bunun nedeni radyoaktivitenin % 90' dan fazlası bir gün sonra bozunmadan dolayı kaybolacağından kullanımdan hemen önce hazırlanması gerekir. Tc-99m ve diğer kısa ömürlü radyofarmasötikler bu nedenle lokal olarak veya hastanede hazırlanması gerekir.

Radyofarmasötikler radyoaktifler ve radyasyonun oluşturduğu biyolojik hasar potansiyeline sahiptirler. Bu nedenle insana uygulamadan önce dokuda dağılım çalışmaları kritik organı belirlemek için ve radyasyon dozu tahmin etmek için özel olarak hayvanlarda denenmektedir. Kritik organlar radyofarmasötikten adsorbe edilen en yüksek radyasyon dozunu alır. Bu radyofarmasötikler son derece küçük miktarda uygulandığından dolayı kimyasal toksite geleneksel farmasötikler ile aynı derecede değildir. Gerçekte verilen radyofarmasötiklerin miktarı, farmakolojik etki yaratacak kadar yeterli değildir (Kovalsky and Perry, 1987; Theobald, 1989).

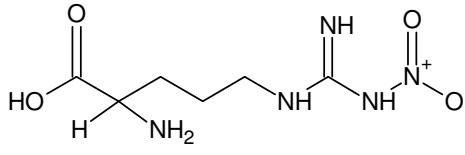
Çalışmada kullanılan biyoaktif bileşenler şekil 2.1' de verildi.



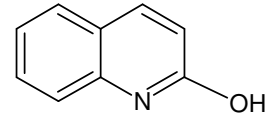
4-Aminohippurik asit



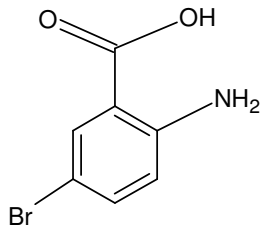
5-Methoksindol-2-karboksilik asit



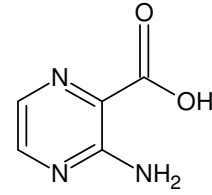
N-nitro-L-arginin



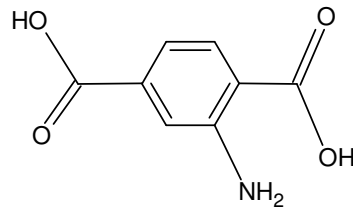
2-Kuinolünol



2-Amino-5-bromo benzoik asit



3-Amino-2-pyrazin karboksilik asit



2-Aminoterafitalik asit

Şekil 2.1 Çalışmada kullanılan kimyasal bileşikler

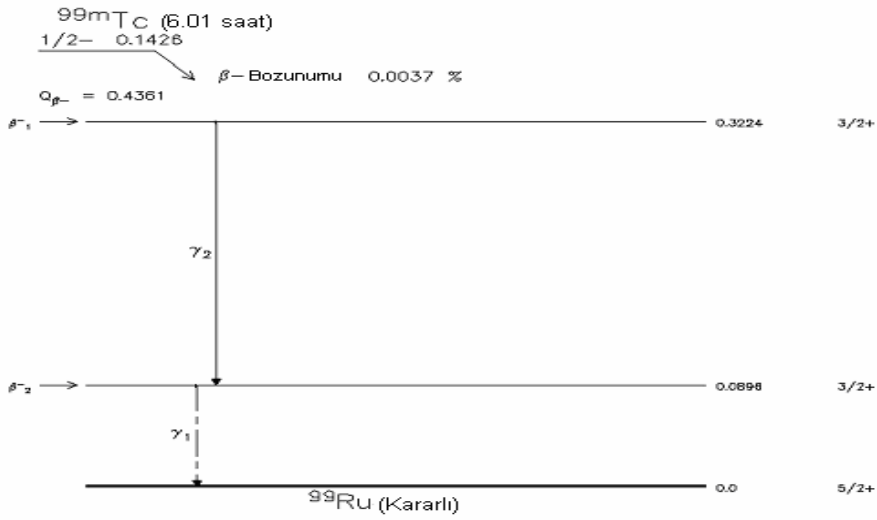
## 2.4 Teknesyum Kimyası

Teknesyum 25 izotopu ve 10 izomeri olan; 88-113 arasında atomik kütle değerlerine sahip yapay bir elementtir. Bu çekirdeklerden en çok bilineni Uranyum-235' in fisyon ürünü olan Teknesyum-99 ve nükleer tıp uygulamalarında en çok kullanılan izotopu Teknesyum-99m' dir (Welch and Redvanly, 2003). Teknesyum periyotlar cetvelinde ilk keşfedilen sentetik elementtir. İsmi Yunancada sentetik anlamına gelen technetos' tan gelir. İtalyan bilim adamları Carlo Perrier ve Emilio Segrè tarafından 1937 yılında siklotronda Molibden' in ( $^{98}\text{Mo}$ ) döteryum ile ışınlanması sonucunda elde edildi. Bugün ise Teknesyum  $^{98}\text{Mo}$ ' nin nötronlarla ışınlanması ile elde edilmektedir.  $^{98}\text{Mo}$  bir nötron yakalayarak  $^{99}\text{Mo}$ ' a dönüşür ve ardından  $^{99}\text{Mo}$  67 saat yarı ömürle negatif beta bozunması yaparak Tc-99m' e dönüşür. Teknesyum doğada bulunmaz ancak S-, M- ve N- tipi yıldızların spektral çizgilerinde gözlenebilmektedir (Ünak, 2003).

1962' de Tc-99m' da  $^{238}\text{U}$ ' in spontan fisyon ürünü olarak çok küçük miktarda izole edildi. Teknesyum' un kimyası Renyum ile Manganez arasındadır. Gümüş gri metalik görünümündedir. Kristal yapısı hegzagonaldır. Teknesyum hidroklorik asitte çözünmezken nitrik asit ve konsantre sülfürik asitte çözünmektedir. Kararlı izotopu yoktur. Ancak üç tane uzun yarı ömürlü radyoizotopu vardır. Bunlar  $^{97}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 2.6 \times 10^6$  yıl),  $^{98}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 4.2 \times 10^6$  yıl) ve  $^{99}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 2.1 \times 10^5$  yıl)' dir. Bununla birlikte en fazla kullanılan izotopu ise Tc99m' dir ( $T_{1/2} = 6.01$  saat). En yaygın oksidasyon düzeyleri +2, +4, +5, +6 ve +7' dir. Temel düzeydeki nötral teknesyumun elektronik yapısı  $[\text{Kr}]4d^65s^1$  şeklinde olup V. Periyot VII B Grubunda yer almaktadır. En kararlı yapısı ise IV ve VII değerlikleridir. Genel olarak perteknetat ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) şeklinde bulunur.  $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$  jeneratöründe elde edilen sodyum perteknetat Tc99m' in en basit ve en kararlı bileşiğidir (Sampson, 1999; Enginar, 2002). Radyofarmasötiklerde Tc99m' in geniş bir kullanım alanına sahip olmasının çeşitli sebepleri vardır. Bunlardan en önemlisi etkili olarak dedekte edilebilen 140 keV' lik  $\gamma$  ışınına sahip olmasıdır. Bu izotop dönüşüm elektronları gibi düşük seviyeli gericiliği olmayan radyasyona sahip olması nedeniyle hastalar için uygun dozimetri özelliği taşımakta ve 6.01 saatlik kısa yarı ömrü ile de çeşitli radyofarmasötiklerin hazırlanması bakımından çok uygun bir radyonükliddir.

Teknesyum jeneratörden + 7 oksidasyon basamağında bulunduğu sodyum perteknetat ( $\text{NaTcO}_4$ ) formunda elde edilir. Ancak +7 oksidasyon basamağındaki türler donör ligandlarla veya şelatlarla kompleks oluşturmaya hazır değillerdir. Bu yüzden daha düşük oksidasyon basamağına indirgenmelidirler. Perteknetatın indirgenmesi için birçok ajan kullanılmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanları kalay klorür, hidroklorik asit, sodyum ditiyonat ve askorbik asit (Sampson, 1999).

Teknesyum radyofarmasötiklerinin gelişmesiyle protein veya monoklonal antikorların direkt işaretlenmesinden çeşitli patolojilerin görüntülenmesinde kullanılan teknesyumla işaretli daha spesifik peptidlerin tasarlanmasına geçilmiştir (Welch and Redvanly, 2003).



Şekil 2.2 Tc-99m' in bozunma şeması.

Tc-99m' in sahip olduğu radyo-izotopik özellikler Nükleer Tıp' ın tanı için istediği gereksinimleri karşılayabilmektedir.

Tc-99m' in tek enerjili bir  $\gamma$  ışını vermektedir (Buna eşlik eden  $\alpha$  ve  $\beta$  ışınması mevcut değildir).

Yayınlanmış olduğu  $\gamma$  ışınının enerjisi 140 keV olup bu da vücudun en iç organından dışarıya çıkabilmektedir.

Yarılanma süresi 6 saat olup hastaya yüksek dozlar vermeden rölatif olarak geniş doz miktarları (20-30 mCi) uygulanmasına izin verir (Enginar, 2002).

#### **2.4.1. Tc-99m-Radyofarmasötiklerle Organ Görüntüleme**

Yeni radyofarmasötiklerin gelişimi in vivo biyokimya komplekslerine oldukça artan, önemli anlayışlar kazandırmıştır (Sampson, 1999). Jeneratörden elde edilen Tc-99m kolay üretilir ve spesifik aktivite değeri yüksektir. Ürün direkt olarak biyomolekülleri işaretlemeye kullanılır (Qaim, 2001a).

Tc-99m içeren radyofarmasötikleri dört grupta toparlayabiliriz. Bunlar;

- Geçiş metal komplekslerinin özelliği olarak özel bir dokuda lokalize olan ajanlar.
- Tc-99m ile işaretlenerek küçük bir değışikliğe uğramış proteinler veya makro moleküller böylece bunlar proteinler veya makro molekölün biyolojik dağılımına göre organda birikir.
- Tc-99m ile işaretli kolloidal parçacıklar, (boyutlarına bağlı olarak) lenf düğümleri tarafından uzaklaştırılırlar (karaciğer, dalak, kemik iliği görüntülemeye kullanılırlar).
- Bütün kan hücreleri Tc-99m ile birleşebilirler. Bunlar da vaskular, kardiak ve hemotolojik çalışmalar için kullanılırlar.

#### **2.4.2. Tc-99m İle İşaretleme**

Genellikle Tc-99m komplekslerinin çoğu indirgeyici inorganik bir ajan olan  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  tuzu yardımıyla kompleksleştirici ajan varlığında perteknetatı daha düşük



değerliğe indirilmesi ile hazırlanır (Skaddan et al., 2000; Ertay vd., 2001; Zhang et al., 2001; Enginar vd., 2002).

Bilinen diğer indirgeyiciler sodyum borhidrat, sodyum bisülfid, hidrazin, hidroklorik asit, metalik çinko, askorbik asit, molibden (III), tungsten (III), antimon (III) tuzlarıdır (Sampson, 1999).

Reaksiyonlar genellikle basit reaksiyon kaplarında 20-80 °C aralığında, pH = 5-7 arasında ve reaksiyonun gerçekleşme süresi ise 20-120 dakika arasında gerçekleştirilir (Hourichi-Suzuki et al., 1998).

#### **2.4.3 Teknesyum Radyofarmasötiklerinde Kullanılan Kalite Kontrol Yöntemleri**

Bu maddeler canlılar üzerinde uygulanacağı için kalite kontrolleri en iyi şekilde yapılmalıdır. Genel olarak kompleks farmasötiklerin elde edilmesinde şu sıra takip edilmektedir. Elde edilecek olan radyonüklidin hedefe yerleştirilerek ışınlanması, ışınlanan bu madde içerisinde işaretli maddenin ayrıştırılması, biyo-aktif bileşenle kenetlenmesi gerekir. Radyoaktif ürünün saflaştırılması, canlıya verilmeden önce formülasyonunun yapılması ve enjeksiyondan önce kalite kontrollerinin yerine getirilmesi gerekir (Vera-Ruiz et al., 1990). Radyofarmasötiklerin kalite kontrolleri şunları içermektedir. Kimyasal saflık, radyonüklid saflık, radyokimyasal saflık, spesifik aktivite, raf-ömrü ve sterilize ve aprojenite (Vera-Ruiz et al., 1990).

Teknesyum radyofarmasötiklerinin kalite kontrolü için çeşitli kontrol prosedürleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri hidrofilik kompleksler için genellikle kağıt ya da ince tabaka kromatografisi (TLC)' dir. Bunun yanı sıra, kolon kromatografisi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), Teknesyum radyofarmasötikleri için kullanılan diğer kalite kontrol yöntemleridir.

### 2.4.3.1 İnce Tabaka Kromatografisi (TLC)

İnce tabaka kâğıt kromatografisi (TLC) basit, kolay uygulanabilir, çok kullanışlıdır.

Ancak uzun sürmesi kısa yarı ömürlü radyonüklidler içeren radyofarmasötikler için dezavantaj teşkil edebilmektedir (Sampson, 1999).

TLC plakaları, destek maddesi (alüminyum, plastik, cam gibi) üzerine bir adsorbanın (selüloz, silikajel ve alüminyum oksit gibi maddeler) kaplanmasıyla oluşmuştur. İnce tabaka şeridi orijinine mikrolitre düzeyindeki örnek uygulanarak içinde uygun bir çözücü bulunan tank içerisine batırılır. Çözücü, çözünebilir radyofarmasötiklerin adsorban boyunca taşınmasını sağlarken durgun fazın elektrostatik çekim kuvvetleri safsızlıkların taşınmasını geciktirir. Bu etki kimyasal özelliklerin hareketli fazla farklı çözünebilirliğe sahip olmasından dolayı farklı hızlarda taşınmasına sebep olur. Böylece, adsorban boyunca radyofarmasötik ve radyokimyasal safsızlıklar ayrılmış olur. Bu radyokimyasalların farklı özelliklere sahip olmaları nedeniyle durgun ve hareketli fazlar arasındaki ilişkiye göre farklı dağılım gösterirler. Çoğunlukla kullanılan çözücüler; hekzan, kloroform, dietil eter, etil asetat, n-bütanol, aseton, izopropil alkol gibi organik maddelerdir. Bu çözücüler bir veya birkaç çözücünün bileşiminden oluşan sistemler de olabilir. İstenilen mesafeye TLC şeridinde çözücü taşındıktan sonra, şerit tanktan çıkarılarak oda sıcaklığında kurutulup orijinden itibaren 5 mm parçalar halinde kesilir ve her bir parça sintilasyon detektörü ile sayılır. Her bir radyokimyasal bileşenin taşınım mesafesi  $R_f$  (relative front, Radyokimyasal bileşenin ilerlediği uzaklık/çözücünün ilerlediği uzaklık) değeriyle ifade edilir. Bu mesafeler orijinden çözücünün gittiği nokta ve radyokimyasal bileşenlerin konsantrasyonu olduğu mesafe ölçülerek gerekli şekilde tespit edilir.

Tespit edilen  $R_f$  değerleri radyofarmasötüğün radyokimyasal saflığının hesaplanmasında önem taşırlar (Yurt, 1998; Sampson, 1999; Biber, 2004).

### 2.4.3.2 Kağıt Elektrofözezi

Elektrofözezi yöntemi bir karışımı oluşturan bileşenlerden birinin iyonize olduğu, diğzerinin olmadığı durumda iyonizasyon yükü ve kütlelerine göre elektriksel alanda çözelti içinde basit bir şekilde ayrılmaları ilkesine dayanan ve yaygın olarak kullanılan bir ayırma tekniğidir. Elektrik alanında her bir iyon yüküne bağılı olarak iki kutuptan birine taşınacaktır. Negatif yüklü iyonlar pozitif yüklü anoda taşınırken, pozitif yüklü iyonlar da negatif yüklü katoda doğru taşınacak demektir. Herhangi bir kutba taşınmayanlar ise yüksüz olanlardır. Pratikte, elektrofözezi için kullanılan filtre kâğıdının uygun bir parçası tampon çözelti ile nemlendirilerek elektrik devresi ile teması sağlanır. Elektrofözezi kabı iki bölümden oluşur ve her bir bölüm aynı tampon çözeltiyi içerir. Önceden ıslatılmış kağıt her iki ucu tampon çözeltiye değıecek şekilde yerleştirilerek örnek nokta veya iz şeklinde kağıdın ortasına damlatılır. Elektrik devresi açılarak tamponu oluşturan madde iyonlarının hareketinden dolayı tamponla ıslatılmış kâğıt iki elektrot bölme arasında bir köprü oluşturur. Elektrofözezi sonuçları iyonların kütleli büyüklükleri hakkında bilgi verir. Büyük kütleli olanlar yavaş taşınırken; yükü fazla ve kütlesi küçük olanlar ise çok daha hızlı taşınırlar (Yurt, 1998; Sampson, 1999; Enginar, 2002; Biber, 2004).

### 2.4.3.3 Lipofilite

Lipofilite, bileşimin lipit faza ilgisidir ve bileşimin in vivo lipit biyolojik membranları geçme kabiliyetini gösterir. Biri su diğzeri organik olmak üzere (birbiri içinde çözünmez) iki sıvı arasında test edilen bileşimin dağılıma katsayısı olarak ölçülür. Standart organik faz olarak n-oktanol tercih edilir.  $C_{oktanol} / C_{su}$  oranı P dağılım katsayısı olarak verilir ve kantitatif yapı-dağılım ilişkilerinde bu değıer log P olarak ifade edilir (Yurt, 1998; Biber, 2004).

### 3. MATERYAL VE METHOD

#### 3.1 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

N-Nitro-L-Arginin (Fluka)

2-Aminoterefitalik Asit (Fluka)

3-Aminopyrazin-2-Karboksilik Asit (Fluka)

4-Aminohippurik Asit (Fluka)

5-Methoxyindol-2-Karboksilik Asit (Alfa aesar)

2-Amino-5-Bromobenzoik Asit (Fluka)

2-Kuinolinol (Fluka)

Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> (Monrol A.Ş.)

SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (Merck Chemical Co.)

TLC (Merck)

Elektroforez kağıdı (Whatman 1)

RAD-501 Cd(Te) tek kanallı sayım sistemi

Kağıt Elektroforez Sistemi (EC 1000-90 Thermo Elektron Corporation)

Siemens e-cam dual head gamma camera (signature series), Siemens Medical Systems.

Hoffman Estates. IL USA; 2006

#### 3.2 İşaretleme Yöntemi

Tc-99m ile işaretli bileşikler, <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> ve indirgenmiş Teknesyum (İnd.<sup>99m</sup>Tc) bileşiklerine ait R<sub>f</sub> değerlerini, elektroforez sonuçlarını içeren çizelgeler, TLRC kromatogramları ve elektroforez diyagramları 4. bölüm' de verildi.

##### 3.2.1 Tc-99m İle İşaretli Çözeltilerin Hazırlanması

1.0 mg maddelerden alınarak 1.0 mL saf su ve 1 mL aseton karışımında çözülerek stok çözelti hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 100.0 µg alınıp üzerine 100.0 µL SnCl<sub>2</sub> (1 mg

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  / 1.0 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ) ilave edildikten sonra 1.0 M  $\text{NH}_3$  ile pH = 5' e ayarlandı. Üzerine 0.1 mL 37 MBq (1.0 mCi)  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  ilave edilerek 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Spesifik aktivite yaklaşık olarak 145.54 GBq/mmol olarak hesaplandı.

### **3.3 Tc-99m İle İşaretli Bileşiklerin Kalite Kontrol Çalışmaları**

#### **3.3.1 Kağıt Elektrofrez Yöntemi**

Uygulama voltajı: 250 volt

Uygulama süresi: 1 saat 20 dakika

Çözelti ortamı: Serum Fizyolojik (SF, % 0.9 NaCl)

Elektrofrez işlemi EC 1000-90 Thermo Elektron Corporation kabında Whatman kâğıtları kullanılarak yapıldı. Kağıt 1.5 x 15 cm boyutlarında kesilerek, üzerine anot, katot ve uygulama noktaları işaretlendi. Daha sonra banyo çözeltisinde ıslatıldı ve elektrofrez kabına uygun bir şekilde yerleştirildi. Uygulama noktalarına 5' er  $\mu\text{L}$ ' lik Tc-99m ile bağlı maddelerden damlatılıp 250 voltluk gerilim altında 1 saat 20 dakika elektrofrez işlemi uygulandı. Bu süre sonunda işlem görmüş kâğıtlar kurutulduktan sonra 1' er cm' lik parçalar halinde kesildi ve aktivite Cd(Te) dedektörüyle donanımlı RAD 501 tek kanallı analizör ile sayıldı. Elektrofrez diyagramları parça sayısı ile sayımların arasında ilişki bilgisayarda excel programı kullanılarak çizildi.

#### **3.3.2 Radyo İnce Tabaka Kromatografi (TLRC) Yöntemi**

TLRC için selülozla kaplı kalınlıkları 0.1 mm olan 20 x 20 cm boyutlarındaki alüminyum tabakalar (Merck 5565) kullanıldı ve bu tabakalar 1.5 x 10 cm' lik şeritler halinde kesildi. Elde edilen şeritlerin tabanından 0.5 cm uzağına kalite kontrolü yapılacak işaretli çözeltilerden birer damla damlatılarak ağzı hava almayacak şekilde kapalı olan ve yürütücü banyo bulunan TLC küvetine konuldu. Küvetteki çözgenin şeridin uygulama noktasından en uç noktasına kadar ilerlemesinden sonra şeritler küvet

içinden çıkartılıp oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutulan TLC şeritleri yapışkan bir bantla kaplanarak orijinden itibaren 5 mm parçalar halinde kesildi. Kesilen her bir parçanın aktivitesi Cd(Te) dedektörüyle donanımlı RAD 501 tek kanallı analizör ile sayıldı. Çalışmalar bütün maddeler için ayrı ayrı yapıldı. Radyoaktif maddenin taşındığı uzaklık tepe noktasına kadar olan uzaklığa bölünerek  $R_f$  değerleri elde edildi ve işaretleme verimleri de pik alanının sayımı toplam sayıya bölünerek bu diyagramlardan hesaplandı.

Hazırlanan işaretli bileşiklerin kalite kontrol çalışmalarında bağlanma verimini elde etmek için deneyler herbir örnek için 5 kez tekrarlanmış ve çözgen olarak hacimce 3 / 3 / 3 / 1 oranında hekzan, izopropil alkol, etil alkol ve su kullanıldı.

### 3.3.3 Lipofilite Çalışmaları

Lipofilite maddenin yağda çözünme eğiliminin ölçüsüdür ve lipid/su oranı şeklinde dağılım katsayısı olarak ifade edilir. Bu katsayı ne kadar büyükse; maddenin lipid membrandan absorpsiyonu o kadar fazla olur (Özyazgan, 2002). Kimyasal bileşikler için yağ, petrol, lipid ve hekzan, toluen, oktanol gibi apolar çözgenlerde çözünme yeteneğini gösterir (Theobald, 1989).

Bir santrifüj tüpüne eşit oranlarda n-oktanol ve pH = 7 tamponu koyulduktan sonra  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretli örnekten 0.1 mL alınarak bu karışıma ilave edilip önce 1 dakika vortekslenerek 2500 rpm' de 30 dakika santrifüjlendi (Zhang and Wang, 2001). Santrifüj sonrasında fazlara ayrılan bu karışımın üst ve alt fazlarından 100' er  $\mu\text{L}$  alınarak aktiviteleri Cd(Te) dedektörü ile sayıldı. Aynı işlemler üç kez tekrarlandı. Elde edilen deneysel ve teorik sonuçlar 4. bölüm' de yer almaktadır.

### **3.4 Diři Albino Wistar Sıçanlar Üzerinde Yapılan Biyodağılım Çalışmaları**

Biyodağılım için 21 adet Albino Wistar sıçan kullanıldı. 1 mL (100 µg) bileşik alınıp üzerine 40 µL Tween-80 ve 100 µL kalay klorür çözeltisi (1 mg SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O / 1 mL 0.1 M HCl) ilave edildi. Çözeltinin pH değeri 1 M NaOH ile 5' e ayarlanarak 0.6 mL 74 MBq (2.0 mCi) Tc-99m ilave edildi ve 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edilerek işaretleme reaksiyonu gerçekleştirildi. İşaretleme bileşikler sıçana verilmeden önce 0,1 N NaOH ile pH = 7 getirildi. Bu çözelti 0.22 µm' lik steril milipor filtreden geçirilmiş ve kullanıma hazır hale getirildi. Her hayvana kuyruk veninden 0.2 mL (4 µg) Tc-99m ile işaretleme bileşik enjekte edildi.

Sıçana enjekte edilmeden önce ve sonrasında enjektör aktivite ölçümü Cd(Te) dedektörü ile yapıldı. Sıçanlar 60. dakika sonunda eter ortamında sakrifiye edilerek önceden daraları alınmış olan küçük kaplar içerisine belirlenen organlar alındı. Her organa ait tartım değeri ve aktivite ölçümü Cd(Te) dedektörü ile ikişer kez alındı. Aktivitelerinin ortalamaları alındı ve her bir organ için gram başına düşen doz değerleri (% ID / g) hesaplandı.

### **3.5 Yeni Zelanda Beyaz Tavşanlarda Yapılan Sintigrafi Çalışmaları**

Sintigrafi için 7 adet Yeni Zelanda beyaz tavşan kullanıldı. 1 mL (100 µg) bileşik alınıp üzerine 40 µL Tween-80 ve 100 µL kalay klorür çözeltisi (1 mg SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O / 1 mL 0.1 M HCl) ilave edildi. Çözeltinin pH değeri 1 M NaOH ile 5' e ayarlanarak 0.6 mL 74 MBq (2 mCi) Tc-99m ilave edilmiş ve 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edilerek işaretleme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. İşaretleme bileşikler hayvana verilmeden önce 0.1 N NaOH ile pH = 7 getirildi. Bu çözelti 0.22 µm' lik steril milipor filtreden geçirilmiş ve kullanıma hazır hale getirildi. Her hayvana anestezi (ketamin (30 mg/kg intraperitonal (i.p.)) ve ksilazin (50 mg/kg i.p.)) altında kulak veninden 0.2 mL (4 µg) Tc-99m ile işaretleme bileşik enjekte edildi.

Tc-99m ile işaretli bileşik enjekte edildikten 10 dakika ve 3 saat sonra çift başlı genel amaçlı kolimatör içeren gama kamera ile 140 pik enerjide % 20 pencere aralığında 2 zoomda 128x128 piksel netliğinde anterior ve posterior imajları alındı.

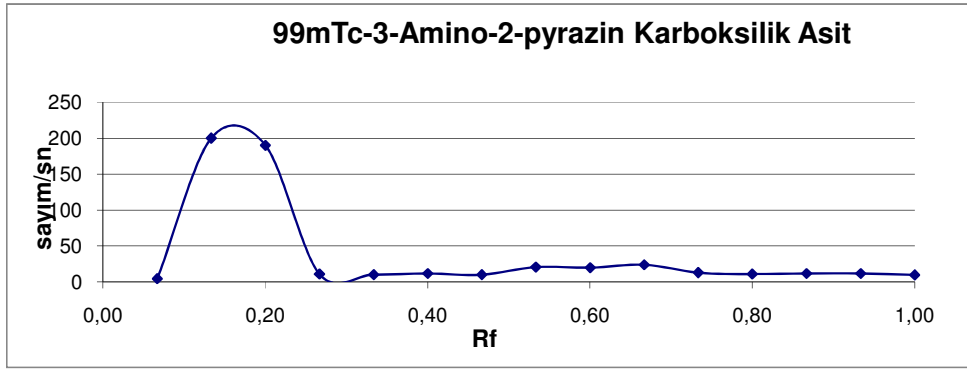


## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

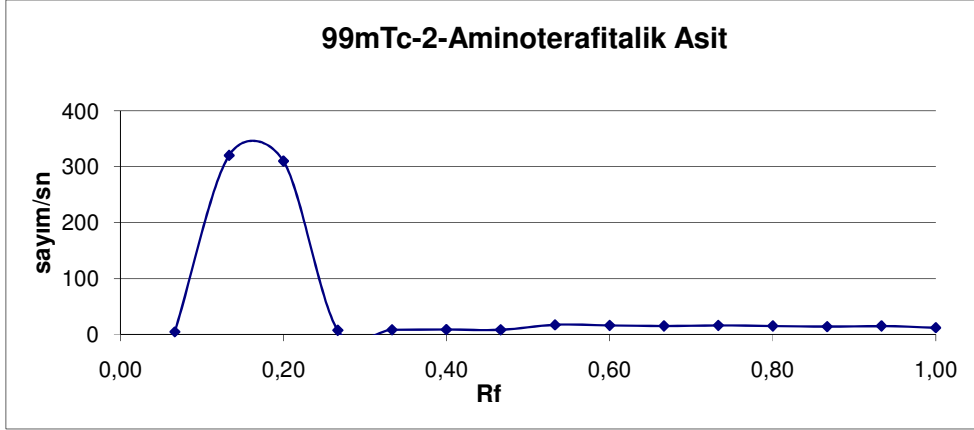
### 4.1 Kalite Kontrol Sonuçları

#### 4.1.1 RTLC İle Elde Edilen Sonuçlar

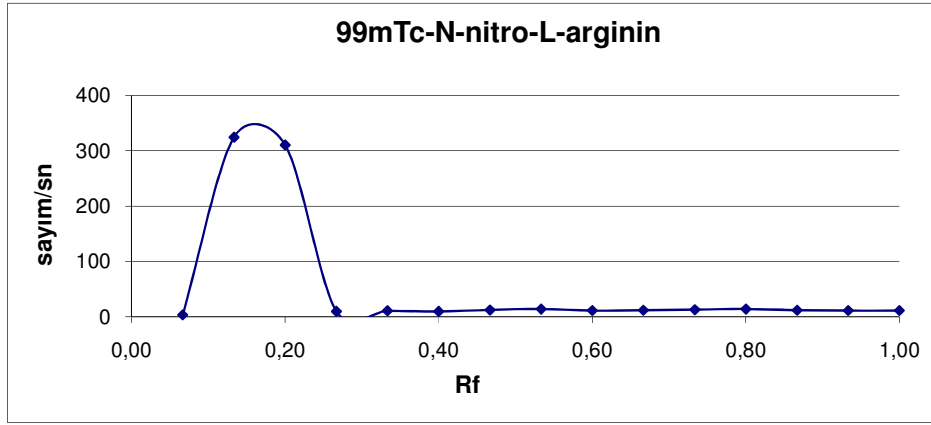
RTLC banyolarında yürütücü faz olarak hekzan, izopropil alkol, etil alkol ve su (3/3/3/1; v/v/v/v) çözümleri kullanılarak yapıldı. Yapılan kalite kontrol çalışmalarında işaretlenmesi beklenen bileşiklerin RTLC  $R_f$  değerleri şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 ve 4.9’ da verildi.



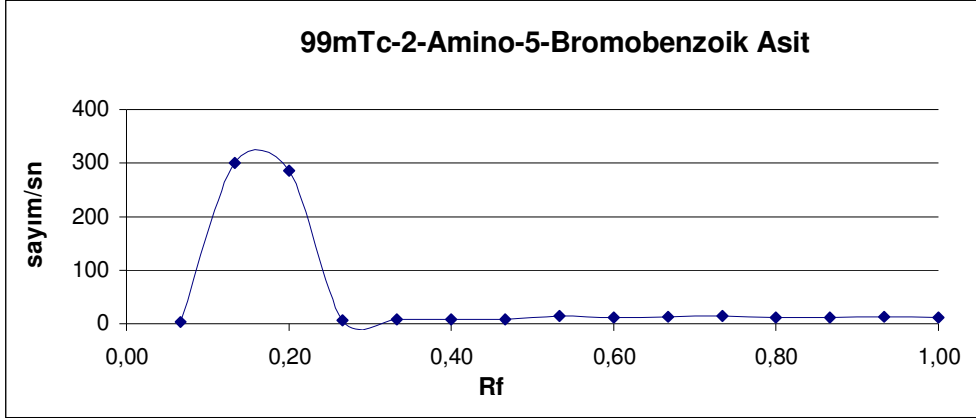
Şekil 4.1 Tc-99m-3-Amino-2-pyrazinkarboksilik asit’ in RTLC kromatogramı.



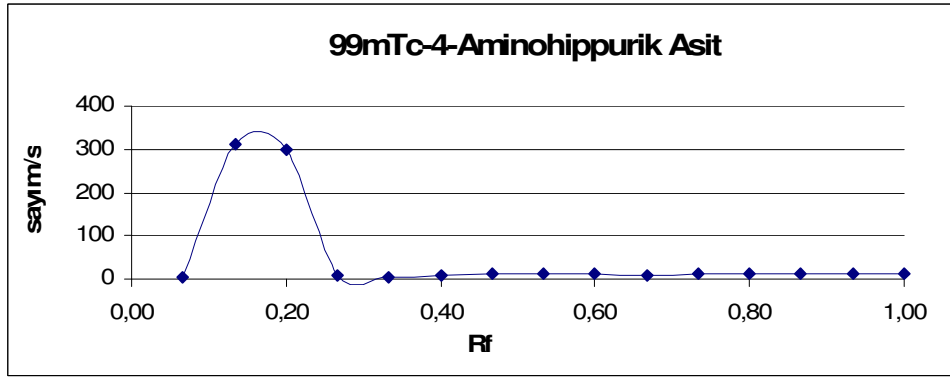
Şekil 4.2 Tc-99m-2-Aminoterafitalik asit' in RTLC kromatogramı.



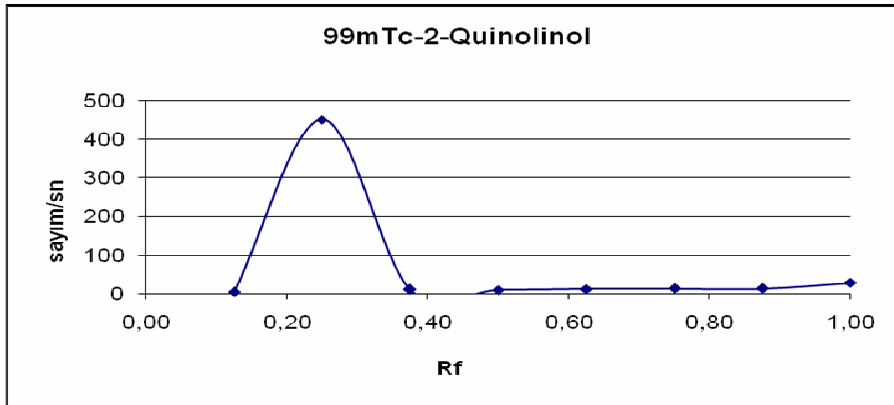
Şekil 4.3 Tc-99m-N-nitro-L-arginin' in RTLC kromatogramı.



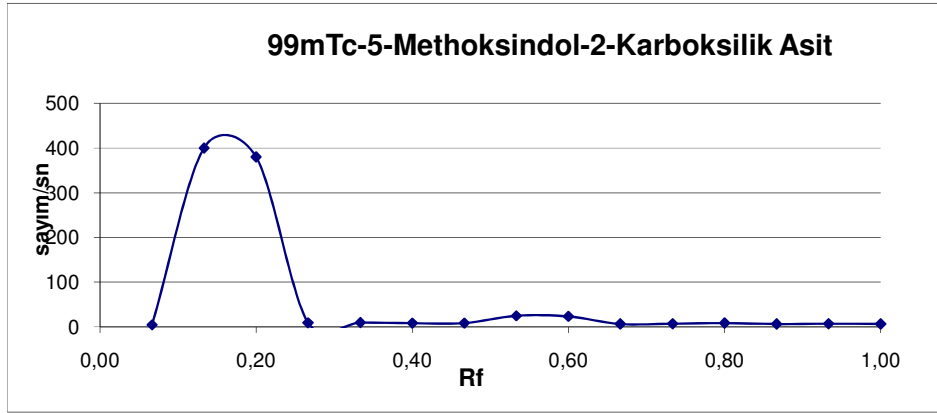
Şekil 4.4 Tc-99m-2-Amino-5-bromobenzoik asit' in RTLC kromatogramı.



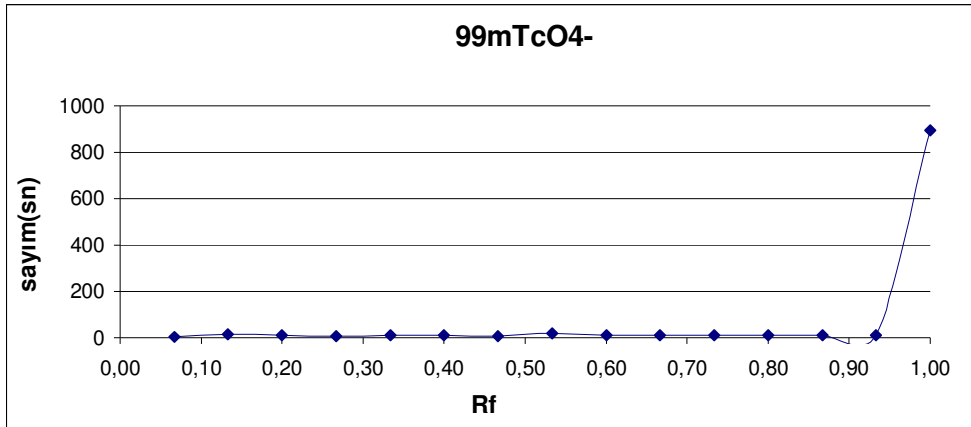
Şekil 4.5 Tc-99m-4-Aminohippurik asit' in RTLC kromatogramı.



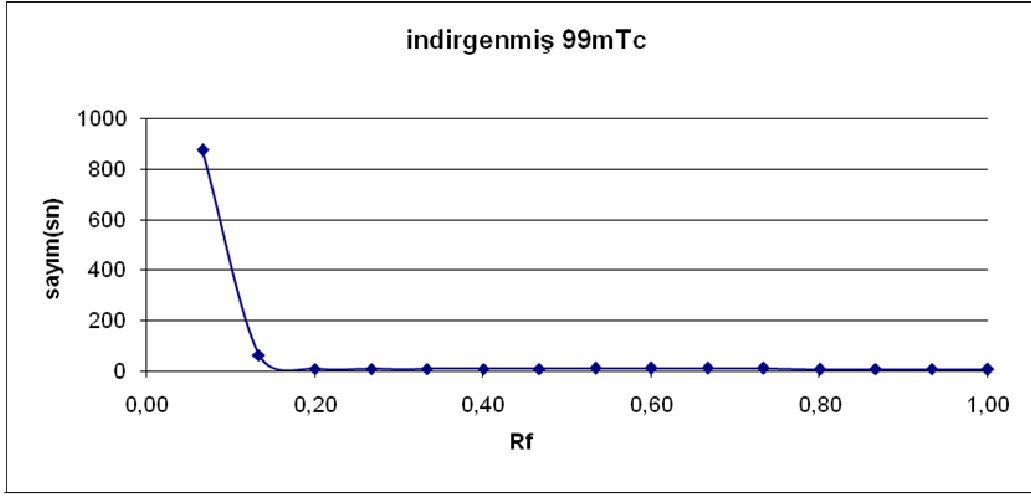
Şekil 4.6 Tc-99m-2-Kuinolünol' ün RTLC kromatogramı.



Şekil 4.7 Tc-99m-5-Methoksindol-2-karboksilik asit' in RTLC kromatogramı.



Şekil 4.8  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  RTLC Kromatogramı

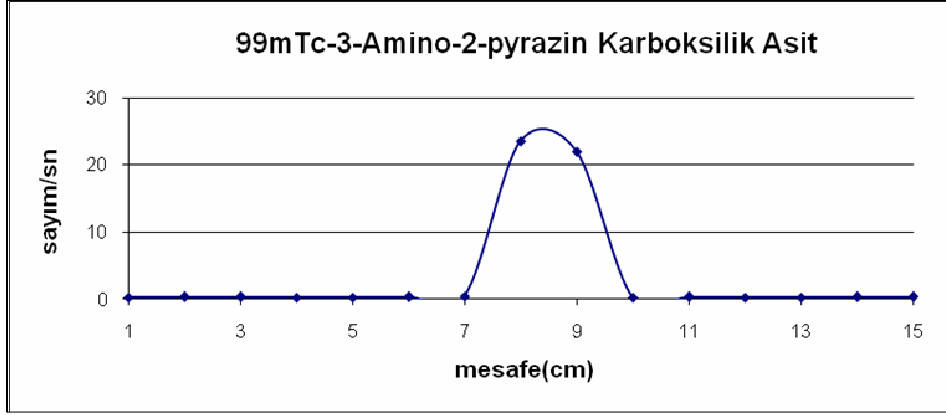


**Şekil 4.9** İnd Tc-99m RTLC Kromatogramı.

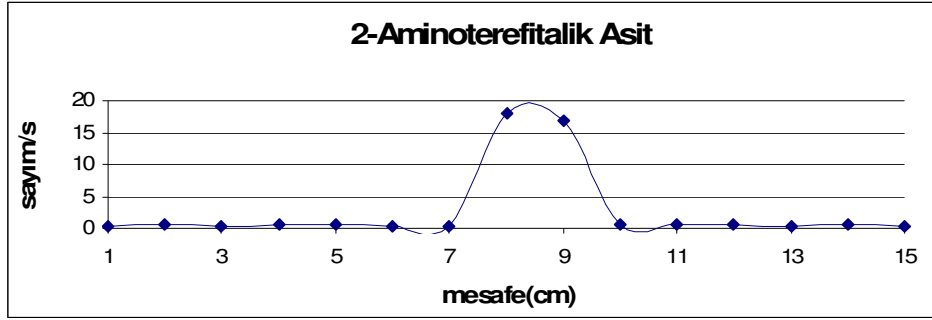
Tc-99m ile oluşturulan kompleks bileşiklerinin bu banyo çözeltisinde çok az yürüdükleri gözlemlendi. Bunların yürüdükleri mesafenin Rf değerleri ise birbirine eşit bulundu. İndirgenmiş Tc-99m ise uygulama noktasında kaldığı, sodyumperteknetatın ise tamamen yürüdüğü gözlemlendi. Buradan çıkan sonuç ise bileşiklerin tümünün Tc ile kompleks oluşturdukları ortaya çıkmaktadır.

#### **4.1.2 Kağıt Elektroferez Yöntemi İle Elde Edilen Sonuçlar**

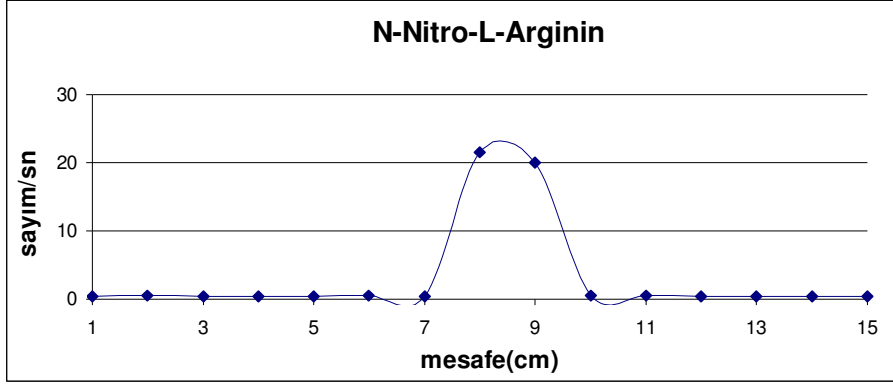
İşaretili bileşiklere ve radyoaktif bileşenlere ait elektroferez sonuçları şekil 4.10 – 4.18’ de yer almaktadır. Banyo çözeltisi olarak % 0.9 serum fizyolojik (SF) kullanılmış olup, bileşiklerin ilerleme mesafeleri cm cinsinden verildi. Maddelerin uygulama noktası 15 cm’ lik Whatman kâğıtlarının orta noktası yani 8 cm olup, pozitif kutup 8.0 cm’ den 15 cm’ e doğru, negatif kutup ise sıfırdan 8 cm’ e doğrudur.



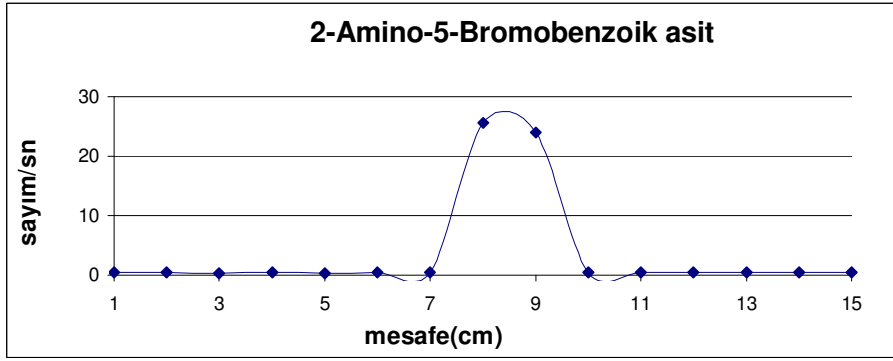
**Şekil 4.10** Tc-99m-3-Amino-2-pyrazinkarboksilik asit' in elektroforez kromatogramı (uygulama noktası 8 cm, pozitif kutup 8 cm' den 15 cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).



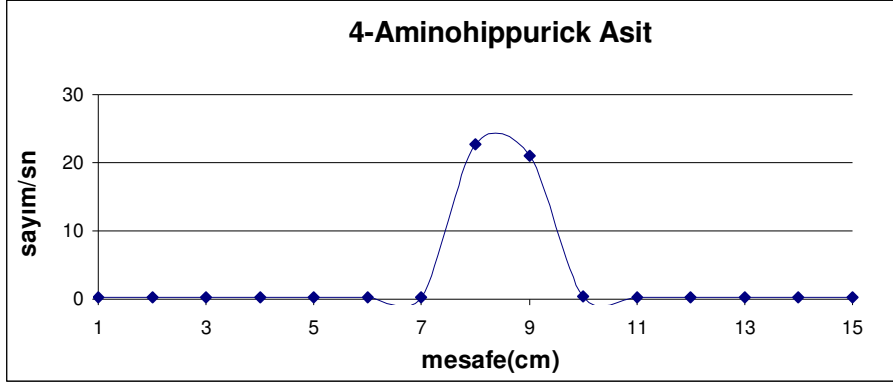
**Şekil 4.11** Tc-99m-2-Aminoterefitalik asit' in elektroforez kromatogramı (uygulama noktası 8 cm, pozitif kutup 8 cm' den 15 cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).



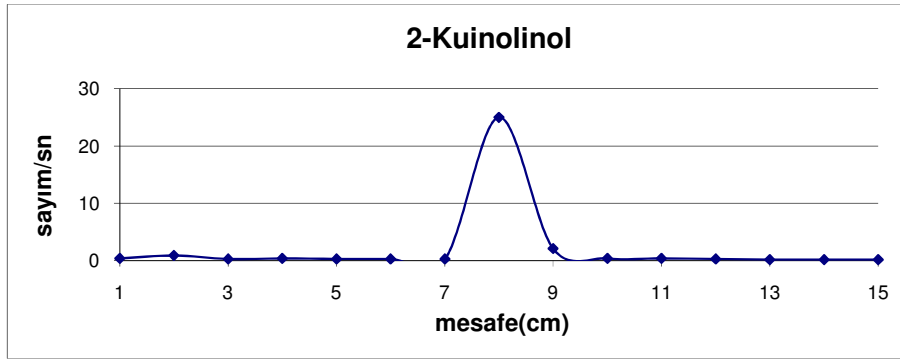
**Şekil 4.12** Tc-99m-N-nitro-l-arginin' in elektroforez kromatogramı (uygulama noktası 8 cm, pozitif kutup 8 cm' den 15 cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).



**Şekil 4.13** Tc-99m-2-Amino-5-bromobenzoik asit' in elektroforez kromatogramı (uygulama noktası 8 cm, pozitif kutup 8 cm' den 15 cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).

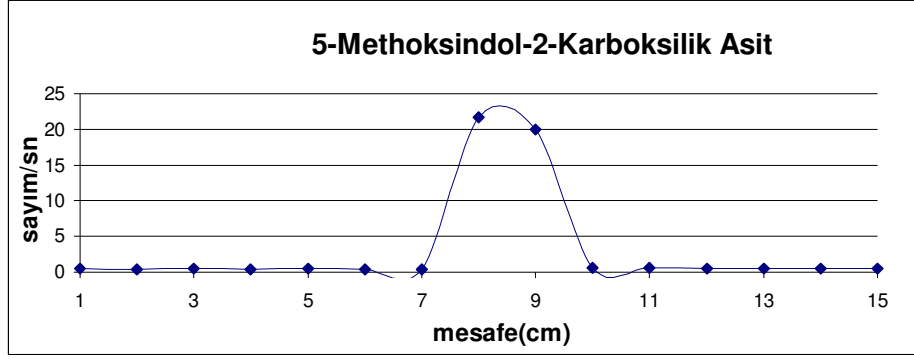


**Şekil 4.14** Tc-99m-4-Aminohippurick asit' in elektroforez kromatogramı (uygulama noktası 8 cm, pozitif kutup 8 cm' den 15 cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).

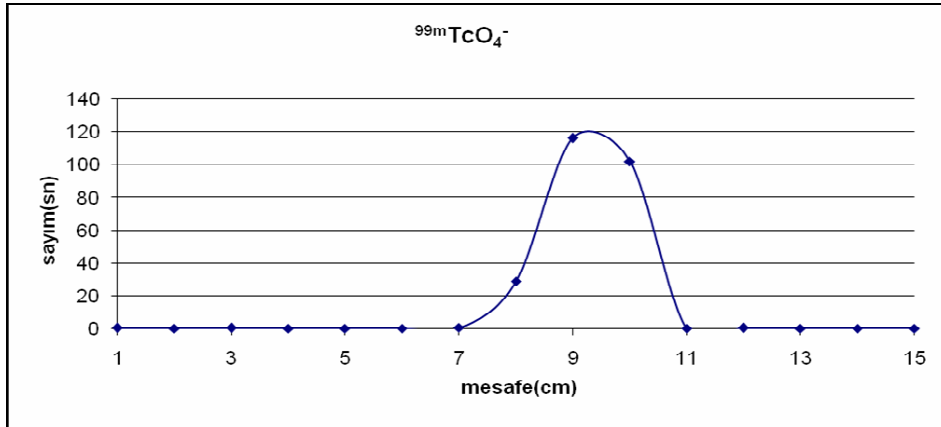


**Şekil 4.15** Tc-99m-2-Kuinolinol' ün elektroforez kromatogramı (uygulama noktası 8 cm, pozitif kutup 8 cm' den 15 cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).

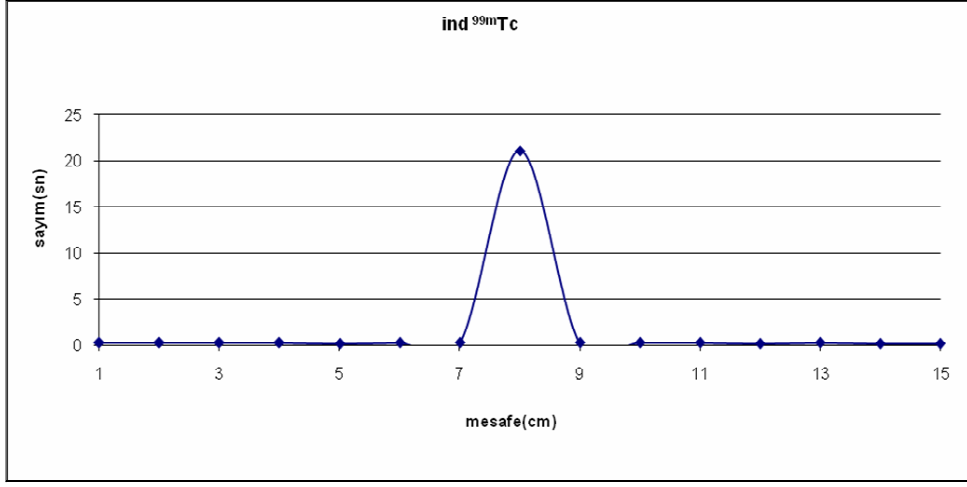




**Şekil 4.16** Tc-<sup>99m</sup>-Methoksindol-2-karboksilik asit' in elektroforez (uygulama noktası 8 cm, pozitif kutup 8 cm' den 15 cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).



**Şekil 4.17** <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> in elektroforez kromatogramı (uygulama noktası 8. cm, pozitif kutup 8 cm' den 15. cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).



**Şekil 4.18** İndirgenmiş Tc-99m' in elektroforez kromatogramı (uygulama noktası 8 cm, pozitif kutup 8 cm' den 15 cm' a doğru ve negatif kutup 0' dan 8 cm' e doğrudur).

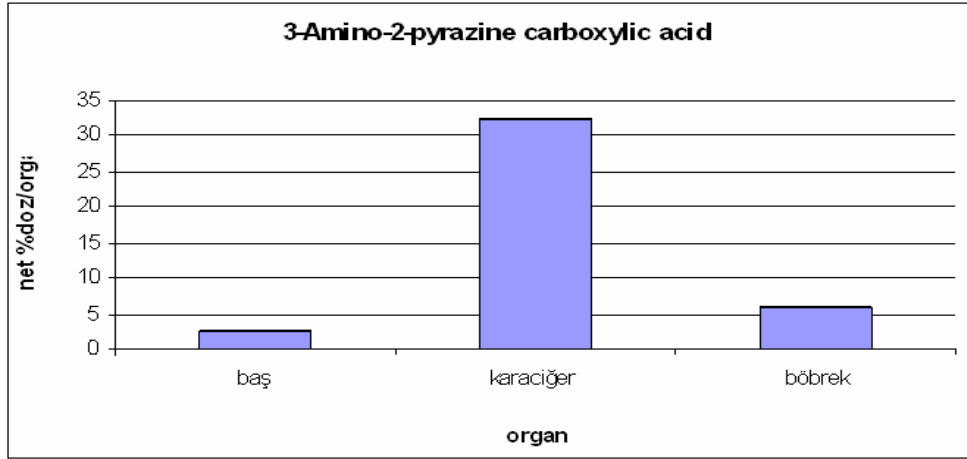
Bulunan elektroforez sonuçlarına göre yüksüz olan indirgenmiş Tc-99m ile Tc-kuinolinol kompleksi uygulama noktasında kalırken, yüklü olan perteknetat iyonunun uygulama noktasından anoda doğru 2 cm gittiği gözlemlendi. Tc-99m ile işaretli diğer bileşikler ise uygulama noktasından anoda doğru 1.0 cm yakın yürüdükleri gözlemlendi. Bunun nedeni ise polar olmalarından veya çözelti durumunda iyon hale gelebilmelerinden ileri gelmektedir.

Elektroforez çalışmasından elde edilen sonuçlara göre (-) iyonların anoda doğru ilerledikleri, yüksüz olan moleküllerin ise uygulama noktasında kaldıkları bulundu.

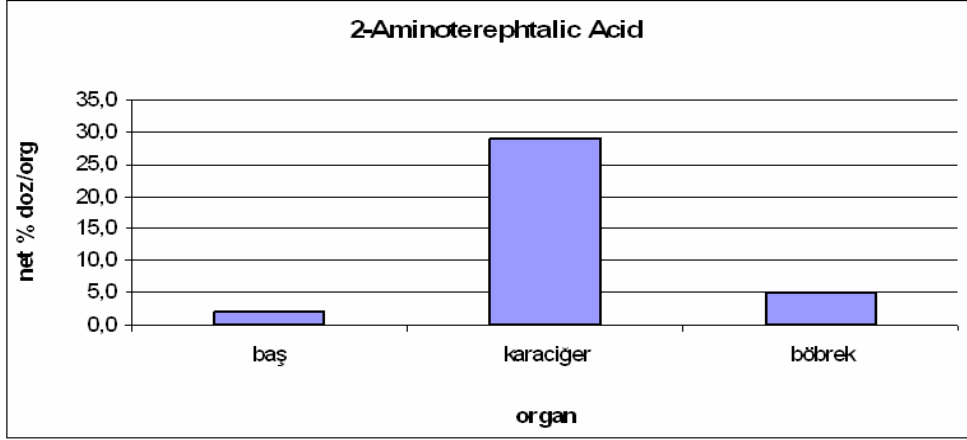
### 4.1.3 İn Vivo Çalışmaların Sonuçları

#### 4.1.3.1 Sıçanlar üzerinde yapılan Tc-99m ile işaretli bileşiklerin biyodağılım çalışmalarının sonuçları

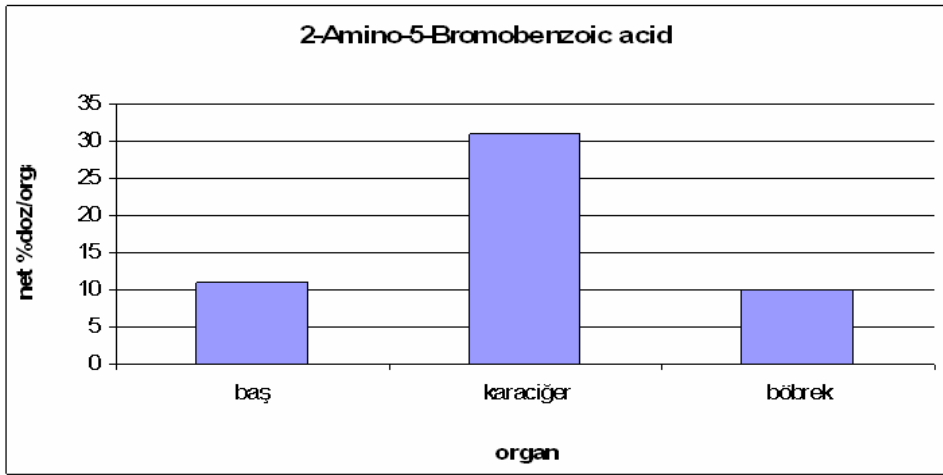
Her bir organ tartıldıktan sonra aktivitesi Cd(Te) dedektörüyle donanımlı RAD 501 tekkanallı analizör ile sayıldı. Bu sayımlar da ikişer defa tekrarlanarak ortalamaları alındı. Elde edilen sayımlardan gram başına aktiviter hesaplanarak % sayım / g olarak beyin, karaciğer ve böbrekteki Tc-99m ile işaretli bileşiklerin aktiviteri şekil 4.19 – 4.25 arasında verildi.



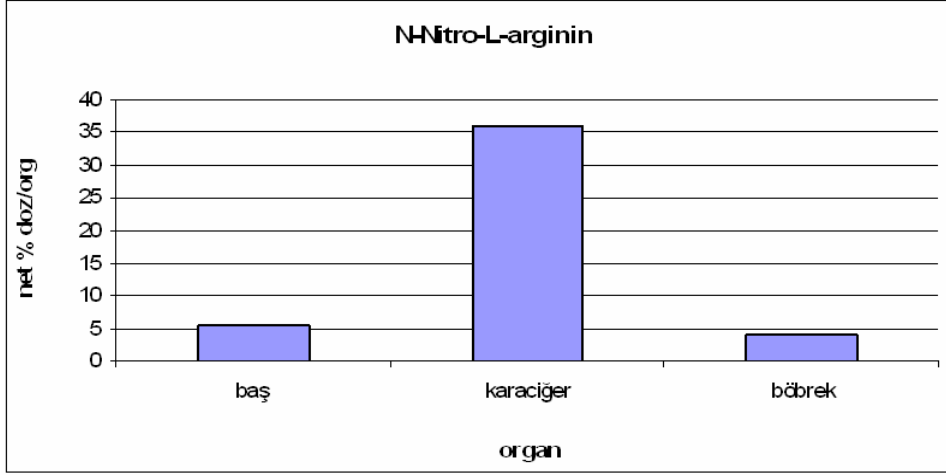
**Şekil 4.19** Tc-99m -3-Amino-2-pyrazinkarboksilik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı.



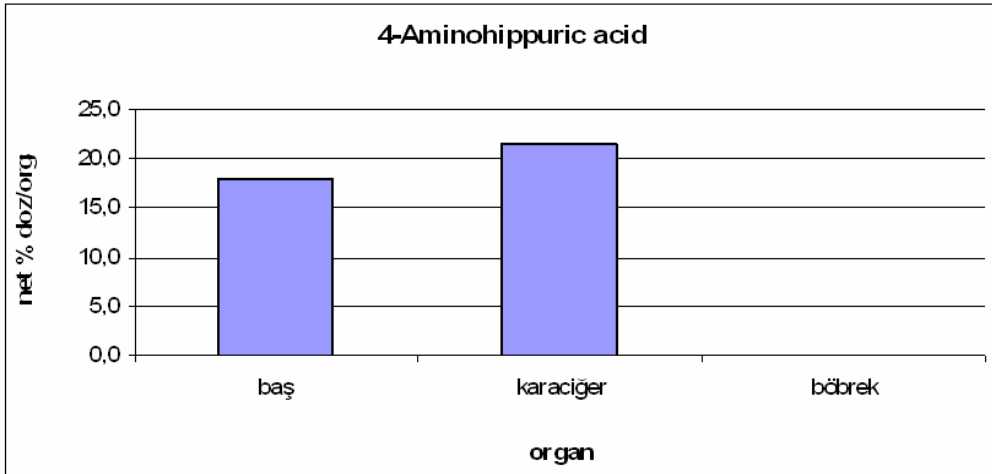
**Şekil 4.20** Tc-99m-2-Aminotereftalik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı.



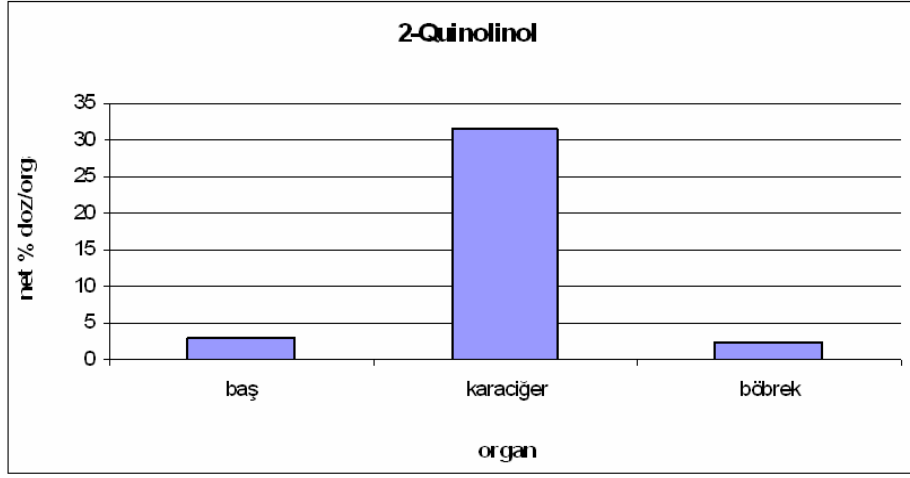
**Şekil 4.21** Tc-99m-4-Aminohippurik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı.



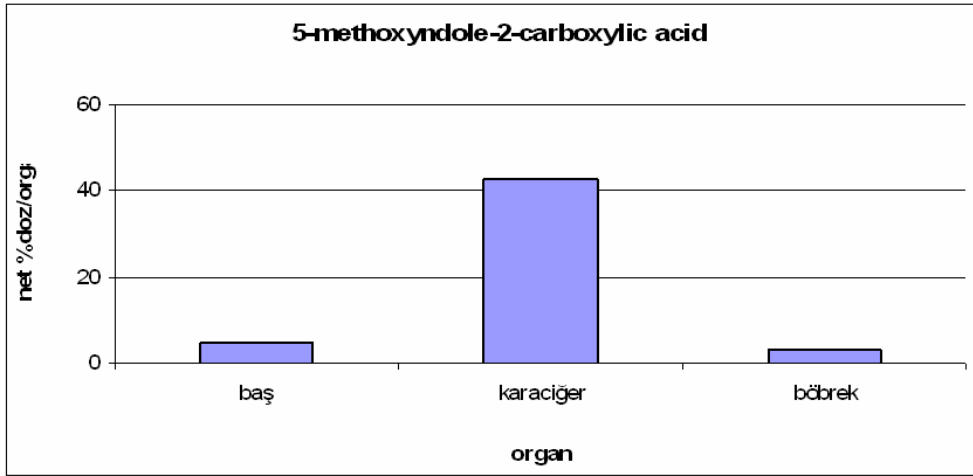
Şekil 4.22 Tc-99m-N-nitro-L-arginin' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı.



Şekil 4.23 Tc-99m-4-Aminohippurik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı.



**Şekil 4.24** Tc-99m-2-Kuinolinol' ün Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı.



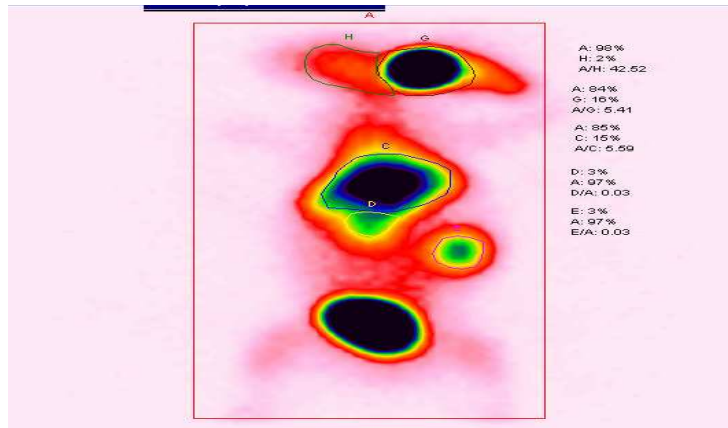
**Şekil 4.25** Tc-99m-5-Methoksindol-2-karboksilik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımı.

Tc-99m-3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit' in en fazla böbrek sonra karaciğer ve en az ise beyine gittiği gözlemlenmiştir. Tc-99m-2-aminoterefitalik asit' in karaciğerdeki tutulumu beyin ve böbrekten daha fazla olurken beyindeki tutulum en düşük seviyede kaldı. Tc-99m-2-amino-5-bromobenzoik asit' in % 11' i beyine giderken, % 9' u karaciğer ve % 1' e yakınının böbrekte biriktiği bulundu. Tc-99m ile işaretli N-nitro-L-arginin sıçanların karaciğerinde en büyük birikim gösterirken beyinde böbrektekinden

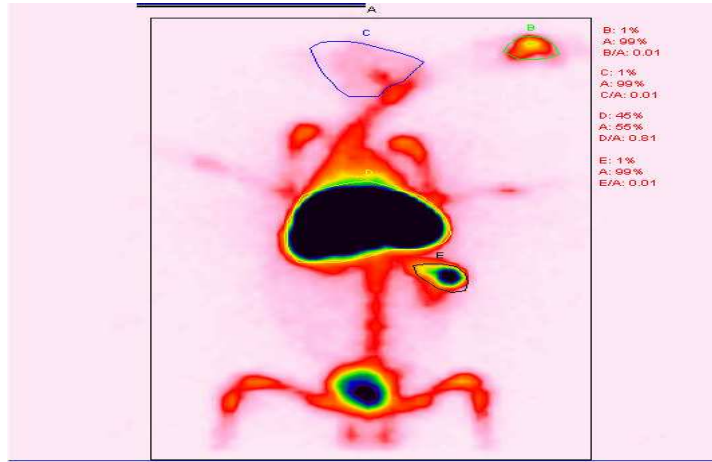
daha fazla birikim yaptı. Tc-99m-4-aminohippurik asit' in Albino Wistar sıçanlardaki biyodağılımında beyindeki tutulumu % 17, karaciğerde % 9 ve böbrekte ise % 3 dağılım göstermiştir. Tc-99m ile işaretli 2-kuinolinol' ün beyin ve böbreklerdeki tutulumları birbirine yakın çıkarken karaciğerdeki tutulumu diğer iki organınkinin üzerinde çıktı. Tc-99m-5-methoksindol-2-karboksilik asit' in sıçanlardaki dağılımında % 7 karaciğer, % 1,5 beyin ve % 0,8' de böbrekte tutunduğu gözlemlendi.

Yapılan biyodağılım çalışmaları sonucunda beyine en fazla sırasıyla 4-aminohippurik asit, 2-amino-5-bromobenzoik asit, N-nitro-L-arginin, 2-quinolinol, 3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit, 2-aminoterefitalik asit ve 5-methoksindol-2-karboksilik asit gittiği gözlemlendi. Karaciğere en fazla 2-amino-5-bromobenzoik asit giderken en az ise 3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit gittiği bulundu. İşaretli bileşiklerin böbrekte tutulumları ise; 5-methoksindol-2-karboksilik asit ve 2-amino-5-bromobenzoik asit çok az tutulma yaparken en fazla tutulumu ise 3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit yaptı.

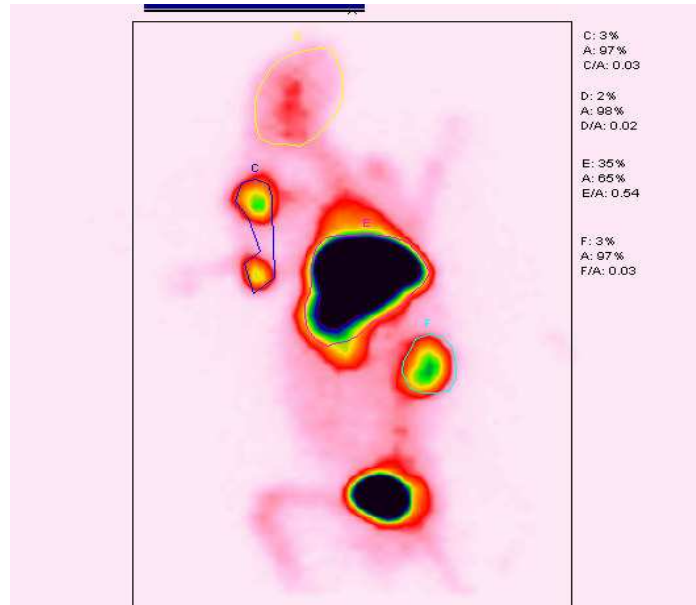
#### 4.1.3.2 Tc-99m İle İşaretli Bileşiklerin Yeni Zelanda Beyaz Tavşanlardaki Sintigrafisi



**Resim 4.1** Tc-99m-3-Amino-2-pyrazinkarboksilik asit' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi.

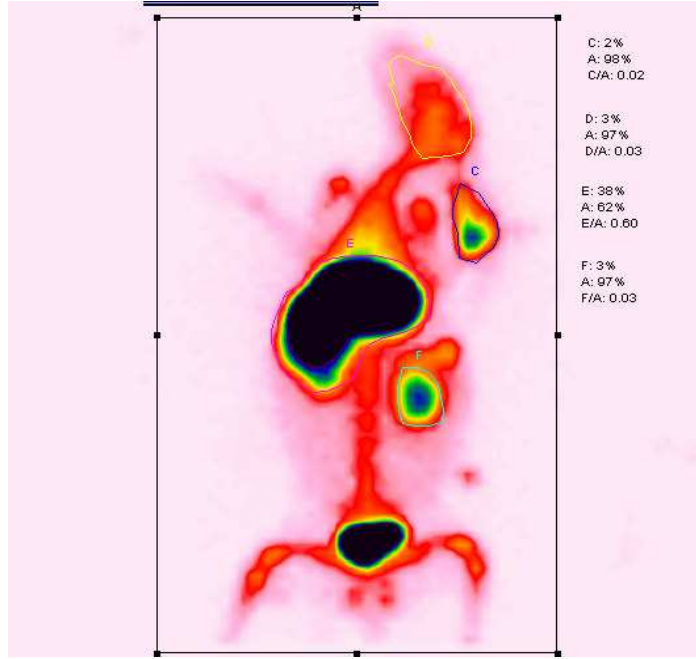


**Resim 4.2** Tc-99m-2-Amino-5-bromobenzoik asit' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi.

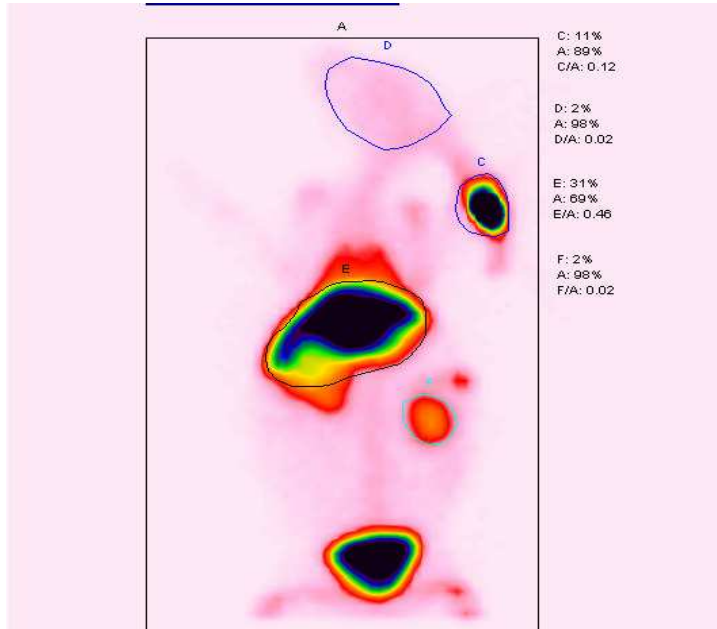


**Resim 4.3** Tc-99m-5-Methoksindol-2- karboksilik asit' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi.

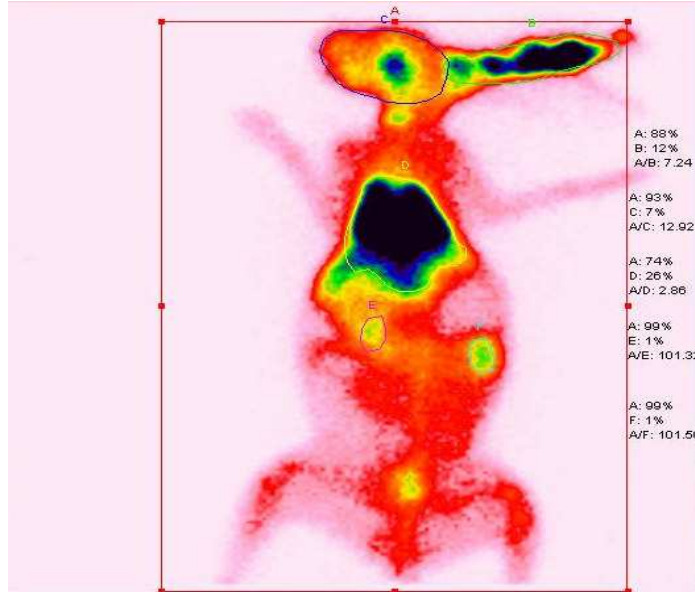




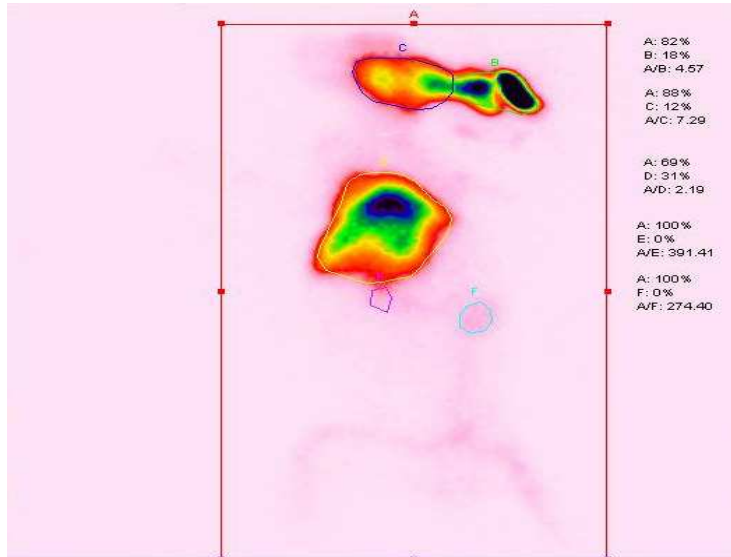
**Resim 4.4** Tc-99m-N-nitro-L-arginin' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi.



**Resim 4.5** Tc-99m-2-Kuinolinol' ün Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi.



**Resim 4.6** Tc-99m-2-Aminoterefitalik asit'in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi.



**Resim 4.7** Tc-99m-4-Aminohippurik asit' in Yeni Zelanda Beyaz tavşandaki sintigrafisi.

Tc-99m-3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit' in tavşanlardaki sintigrafisinde verilen dozun % 2 beyin, % 15 karaciğer ve mide gibi iç organlara, % 3 ise böbrekte biriktiği görüldü. Tc-99m-2-amino-5-bromobenzoik asit ile yapılan sintigrafi resim 4.2' de görüldüğü gibi verilen aktivitenin büyük kısmı iç organlarda dağılırken ancak % 1 civarında beyin ve böbrekte görüldü, bir kısmı da mesanede bulundu. Tc-99m-5-methoksindol-2-karboksilik asit ve Tc-99m-N-nitro-L-arginin ile yapılan sintigrafi çalışmasında bu iki maddenin benzer dağılım gösterdiği, beyin % 2, böbreklerde % 3 ve aktivitenin önemli bir kısmının hemen mesaneye ulaştığı ve geri kalan kısmının ise iç organlarda dağılım yaptığı saptandı. Tc-99m-2-kuinolinol ile yapılan sintigrafi çalışmasında beyine çok az aktivite giderken verilen aktif maddenin büyük bölümünün iç organlarda birikim yaptığı bulundu. Tc-99m-2-aminoterefitalik asit' in önemli bir kısmının beyinde toplandığı böbrek ve mesaneye çok az bir kısmının gittiği, iç organlara % 26 bir aktivite ulaştığı geri kalanın ise vücudun diğer kısımlarına gittiği resim 4.7' de görülmektedir. Tc-99m-4-aminohippurik asit ile yapılan çalışmada aktivitenin böbreğe gitmezken beyine yüksek miktarda aktive ulaştığı bulundu.

Resim 4.1-4.7 arasındaki resimlerde görüldüğü üzere her bir maddenin sintigrafisi bir birinden farklı çıktı. Buda bize gösteriyor ki her bir madde Tc-99m ile işaretlendi. Resim 4.6 ve 4.7' de görüldüğü gibi aminoasit türevi bileşiklerin beyinde toplandığı görülürken karboksilik asit türevi bileşiklerin ise daha çok böbreklere gittiği gözlemlendi. Bu çalışmada ortaya çıkan diğer bir bulgu ise 4-aminohippurik asit hariç tüm aktif bileşikler böbrekte tutulum gösterirken, bu bileşiğin böbrekte hiç tutulum göstermemesidir.

Beyinde en yüksek tutulumu gösteren karboksilik asitlerde 2-amino-5-bromobenzoik asit olmuştur. Bunun nedeni olarak lipofiliteyi artıran aromatik yapıya bağlı Br maddesinin olduğu düşünülmektedir.

#### **4.1.4 n-Octanol / Su Oranı (Lipofilite) Sonuçları**

Tc-99m ile işaretli ve işaretli olmayan bileşiklerin deneysel ve teorik olarak logP çizelge 4.1' de verildi (n = 3). Lipofilite maddenin yağda çözünme eğiliminin ölçüsüdür ve lipit

/ su oranı şeklinde partisyon katsayısı olarak ifade edilir. Bu katsayı ne kadar büyükse; maddenin lipit membrandan absorpsiyonu o kadar fazla olur. Bileşenlerinin teorik logP değerleri ACD / logP Algorithm programına göre verildi. Bir bileşiğin logP değeri ACD programına göre teorik olarak yüksüz moleküller için hesaplanabilmektedir.

**Çizelge 4.1** Maddelerin lipofilite sonuçlarının çizelge halinde gösterimi

Kompleks	DeneySEL logP	Teorik İnak. logP
Tc-99m-3-Amino-2-pyrazinkarboksilik asit	0.188 ± 0.05	-0.33 ± 0.52
Tc-99m -2-Aminoterefitalik asit	0.346 ± 0.07	1.49 ± 0.26
Tc-99m -N-Nitro-L-arginin	0.402± 0.06	-0.21 ± 0.31
Tc-99m -2-Amino-5-bromobenzoik asit	0.168 ± 0.02	2.37 ± 0.33
Tc-99m -Aminohippurik asit	0.567 ± 0.03	-0.58 ± 0.56
Tc-99m -2-Kuinolinol	0.443 ± 0.02	1.95±0.24
Tc-99m-5-Methoksindol-2-karboksilik asit	0.519 ± 0.03	-1.95 ± 0.68

DeneySEL olarak elde edilen logP değerleri çizelge 4.1' de verildi. Bu çizelgeye göre 3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit, N-nitro-L-arginin ve 4-aminohippurik asit, 2-kuinolinol bileşiğinin logP değeri Tc-99m ile işaretli bileşiklerine göre artarken 2-amino terefitalik asit, 2-amino-5-bromobenzoik asit ve 5-methoksindol-2-karboksilik asit bileşikleri Tc-99m ile işaretli bileşiklerine göre azaldı.

#### 4.1.5 İnaktif Bileşenlerin Rf Değerleri

**Çizelge 4.2** İnaktif bileşiklerin Rf değerleri

Bileşikler	Rf değeri (hekzan/İPA/etanol/su)	
	İnaktif bileşikler	Tc-99m ile işaretlenmiş bileşikler
3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit	0.17	0.20
2-amino terefitalik asit	0.76	0.20
N-nitro-L-arginine	0.45	0.20
2-amino-5-bromobenzoik asit	0.87	0.20
4-aminohippurik asit	0.53	0.20
2-kuinolinol	0.85	0.10
5-methoksindol-2-karboksilik asit	0.83	0.20
99mTcO4-		Uygulama noktası
İndir. Tc-99m		1.00

Tc-99m ile işaretlenmemiş bileşiklerin Rf değerleri ile Tc-99m ile işaretli bileşiklerin Rf değerleri karşılaştırıldığı zaman işaretlemeden önceki Rf değerleri ile işaretlendikten sonraki değerleri birbirinden farklı yerlerde çıktı. Bu çözelti banyosunda 99mTcO4- uygulama noktasında kalırken indirgenmiş Tc-99m ise uç noktasına kadar yürüdüğü gözlemlendi.

#### 4.1.6 Tc-99m İle İşaretlenen Bileşiklerin İşaretleme Verimleri

**Çizelge 4.3** Tc-99m ile işaretlenen bileşiklerin işaretleme verimleri (n=5)

Kompleks	Verim(%)
Tc99-m -3-Amino-2-pyrazinekarboksilik asit	95.43 ± 2.34
Tc99-m -2-Aminoterefitalik asit	96.72 ± 3.26
Tc99-m -N-Nitro-L-arginine	97.85± 4.12
Tc99-m -2-Amino-5-bromobenzoic asit	98.02 ± 2.86
Tc99-m -Aminohippurikasit	97.57 ± 3.05
Tc99-m -2-Quinolinol	96.44 ± 2.93
Tc99-m -5-Methoksindol-2-karboksilik asit	95.61 ± 3.28

Çizelge 4,3' te görüldüğü gibi işaretleme verimleri her bir madde için beş işaretleme yapılarak ortalamaları bulundu. Bu sonuçlara göre ortalama verimlerinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir.

Radyonüklid ve bu nüklidlerle işaretli bileşiklerin nükleer tıptaki kullanımları her geçen gün artarak devam etmektedir. Özellikle Tc-99m ve işaretli bileşikleri iskelet, kalp, tiroit, beyin, akciğer, karaciğer, böbrek gibi dokuların görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Tc-99m, Azot, Kükürt, Fosfor ve Oksijen içeren birçok bileşik ile koordine kovalent bağ yaparak kompleksler oluşturmaktadır. Oluşan bu komplekslerin bir kısmı görüntüleme ajanı olarak kullanılmaktadır. Bunlardan Tc-99m ile işaretli heksametilpropilenaminoksim (HMPAO hexametazime) beyin sintigrafisinde ve dimerkaptosüksinik asit acid (DMSA), dietilentriaminpenta asetik asit (DTPA), ercaptopacetyltriglycine ve MAG3 böbrek sintigrafisinde kullanılmaktadır (Abram and Alberto, 2006; Balogh et al., 1999; Sarierler., 2004). Yukarıda belirtilen çalışmalarda böbreğe giden maddelerin yapılarının birbirinden tamamen farklı olduğu, bizim yaptığımız çalışmada bu organa giden bileşiklerin amin içeren karboksilik asit bileşiklerinin olduğu görüldü (2-Amino-5-bromobenzoik asit ve 4-Aminohippurik asit).

## 5. SONUÇ

Tc-99m ile yapılan işaretleme çalışmalarında bileşiklerin Tc-99m ile işaretlendiği elektroforez sonuçları, RTLC sonuçları ve görüntü çalışmalarından anlaşılmaktadır. Tüm bileşikler Tc-99m ile kalay klorür indirgeme metodu ile yüksek verimle işaretlenebilir olduğu görüldü olup bunların ortalama verimlerinin % 95 (n = 5) üzerinde olduğu bulundu.

Tc-99m ile işaretlenerek oluşturulan kompleks bileşiklerin lipofilite sonuçlarına göre sudaki çözünürlüklerinin yağdaki çözünürlüklerinden fazla olduğu bulundu.

Tc-99m ile işaretli aminosait bileşiklerinin beyindeki tutulumlarının yüksek olduğu bulundu.

Tc-99m ile işaretli karboksilik asit bileşiklerinin böbrekteki tutulumlarından daha yüksek olduğu ve ayrıca Tc-99m ile işaretli 4-aminohippurik asidin böbrekte hiç tutulum göstermediği bulundu.

Sonuç olarak; 2-amino-5-bromobenzoik asit, 2-aminoterefitalik asit ve 4-aminohippurik asidin beyin görüntülemesinde kullanılabilceği görülmektedir ancak bu çalışmalar birkaç kez tekrarlanmalıdır. Tc-99m ile işaretli 3-amino-2-pyrazinkarboksilik asit böbrek sintigrafisi için uygun olabileceği görülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abram, U., Alberto, R.J., 2006, "Technetium and Rhenium - Coordination Chemistry and Nuclear Medical Applications", Braz. Chem. Soc., 17(8), 1486-1500.
- Arano, Y., 2002, "Recent advances in <sup>99m</sup>Tc radiopharmaceuticals", Annual of Nuclear Medicine, 16:79p.
- Balogh, L., Janoki, G.Y.A., Mol, J.A., Brom, W., Thuroczy, J., 1997, "Invitro Binding Assay of Four Different Radiopharmaceuticals to Canine mammary Cancer Cell Line", Vet. Rad., 38:499.
- Balogh, L., Andocs, G., Thuroczy, J., Nemeth, T., Lang, J., Bodoi, K., Janoki, G.A., 1999, "Veterinary nuclear medicine. Scintigraphical examination- A review", Acta Vet. Brno, 68: 231-239.
- Biber, F.Z., 2004, "Estradiol Glukuronid Türevi Bir Radyofarmasötüğün Tasarlanması, Sentezi ve Radyofarmasötik Potansiyelinin İncelenmesi", Doktora Tezi, E. Ü. Nükleer Bilimler Enstitüsü, 143s.
- Enginar, H., 2002, "<sup>99m</sup>Tc İle İşaretli Estradiol Türevi Radyofarmasötiklerin Sentezi ve Radyofarmasötik Potansiyelinin İncelenmesi, Doktora Tezi", E. Ü. Nükleer Bilimler Enstitüsü, 126s.
- Enginar, H., Ünak, P., Yurt, F. and Biber, F. Z., 2002, "An Estrogen-Derivative Labeled with Tc-99m and its Radiopharmaceutical Potential", Journal of Radioanal. and Nucl. Chem.,251(3), pp. 473-479.
- Ertay, T., Ünak, P., Bekis, R., Yurt, F., Biber, F. Z. and Durak, H., 2001, "New radiolabeled CCK-8 analogues [Tc-99m-GH-CCK-8 and Tc-99m-DTPA-CCK-8]: Preparation and Biodistribution Studies in Rats and Rabbits", Nuclear Medicine and Biology, 28, pp. 667-678.



- Horiuchi-Suzuki, K., Arono, Y., Saju, H. and Yokoyama, A., 1998. "Challenges associated with Re-186: from 'Carrier-Free'<sup>99m</sup>Tc(V)-DMS to 'Carrier' containing <sup>186</sup>Re(V)DMS", International Symposium on Modern Trends in Radiopharmaceuticals for diagnoses and Therapy, International Atomic Energy Agency, IAEA-SM-355/33 Lizbon, 13.
- Horiuchi, K., Yokoyama, A., Tanaka, H., Saji, H., Odori, T., Morita, R., and Torizuka, K., 1981, "Technetium coordination state as a factor of stability in <sup>99m</sup>Tc-complexes used in hepatobiliary system: comparative studies on <sup>99m</sup>Tc-Complexes of pyridoxal with glutamate (Tc-PG) and isoleucine (Tc-PI)", European Journal of Nuclear Medicine, 6:573-579p.
- Karube, Y., Imato, T., Maeda, T., Ohya, M., Sugato, S., Kano, A. and Mashiba, H., 1983, "Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-labelled amino acids as radiopharmaceuticals.V. <sup>99m</sup>Tc complex of ethylenediamine-N,N-diacetic acid as a scintigraphic agent for tumors", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 9:3342p.
- Kowalsky, R. J. and Perry, J. R., 1987, "Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice", USA, pp. 515.
- Okarvi, S.M., 2004, "Peptide-Based radiopharmaceuticals: future tools for diagnostic imaging of cancers and other diseases", Medicinal Research Reviews, 24(3):357-397p.
- Özker, K., 1979. "Meme tümörlerini sintigrafik olarak incelenmesinde kullanılmak amacıyla İyot radyoizotoplarıyla etiketli bir Östron türevinin sentezi", Çekmece Nükleer Araştırma Merkezi, Rapor No:199.
- Özyazgan, S., 2002, "Toksikokinetik, Zehirlenmeler Sempozyum Dizisi", 32: 9 – 19 s.
- Qaim, By. S. M., 2001. "Nuclear data for medical applications: an overview", Radiochim. Acta, 89:189-196.

- Qaim, By. S. M., 2001. "Therapeutic radionuclides and nuclear data", *Radiochim. Acta*, 89:297-302.
- Sarıerler, M., 2004, "Küçük Hayvanlarda Sintigrafi Uygulamaları", *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.* 23, 1-2-3: 111-117.
- Sampson, B.C., 1999, "Textbook of Radiopharmacy Theory and Practice", Gordon and Breach Science Publishers, ISBN 90-5699-154-X, 68p.
- Swanson, D. P., 1990, "Pharmaceuticals in Medical Imaging", (Macmillan Publishing Co., Inc., New York
- Skaddan, M. B., Wüst, F. R., Jonson, S., Syhre, R., Welch, M. J., Spies, H. and Katzenellenbogen, J. A., 2000, "Radiochemical Synthesis and Tissue Distribution of Tc-99m-Labeled 7 $\alpha$ -Substituted Estradiol Complexes", *Nuclear Medicine and Biology*, 27, pp. 269-278.
- Theobald, A. E., 1989, "Radiopharmaceuticals using radioactive compounds in pharmaceuticals and Medicine", Ellis Horwood Edition.
- Tubis, M., Krishnamurty, G.T., Endow, J.S. and Blohd, W.H., 1972, "<sup>99m</sup>Tc-Penicillamine, a new cholescintigraphic agent", *The Journal of Nuclear Medicine*, 8:652p.
- Taylor, A., and Talner, B., 1978, "Relative renal accumulation of Tc-99m penicillamine as an index of differential renal function: concise communication", *The Journal of Nuclear Medicine*, 19:178p.
- Theobald, A., 1989, "Radiopharmaceuticals Using Radioactive Compounds in Pharmaceuticals and Medicine", Great Britain; 30-34, 83-103.

- Ünak, P., Tunc, M., Duman, Y., 1998, "Labeling of penicillamine di sulfide with technetium-99m", Applied Radiation Isotope, 7:805p.
- Ünak P., 2003, "Ulusal Radyofarmasi Kursu Ders Notları Bölüm I Radyonüklidlerin Üretimi".
- Vallabhajosula, S., Moyer, B.R., Lister-James, J., McBride, Liszye, H., Lee, H., Bastidas, D. and Dean, R.T., 1996, "Preclinical evaluation of technetium-99m, labeled somatostatin receptor-binding peptides", The Journal of Nuclear Medicine, 37(6):1016p.
- Welch, M.J. and Redvanly, C.S., 2003, "Handbook of radiopharmaceuticals", John Wiley & Sons, Ltd., 645-655 p.
- Vera-Ruiz, H., Marcus, C. S., Pike, V. W., Conen, H. H., Fowler, J. S., Meyer, G. J. Cox, P. H., Vaalburg, W., Cantineau, R., Helu, F. and Lambrecht, R. M., 1990. "Report of an International Atomic Energy Agency's Advisory Group Meeting on "Quality control of cyclotron-produced radiofarmaceuticals", Nucl. Med. Biol., 17(5): 445-456.
- Wagner, H. N., and Emmons, H., 1966. "Charecteristics of an ideal radiopharmaceutical and radioactive radiopharmaceutical", U.A.S.E.C. Symposium Series, No:6, Conference 651111, p1.
- Yurt, F., 1998, "Benzodiazepin (Diazepam) ve Cycloprrolone (Zopiklone) Grubu Farmasötiklerin I-131 İle İşaretlenmesi", Doktora Tezi, E. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, s. 176.
- Zhang, A. Z., Wang, X. B., Tang, Z. G., Zhang, J. B., 2001, "Effects of Tween- 80 on the Biodistribution of Several Lipophilic Technetium-99m Complexes", Nuclear Medicine and Biology, 28, pp. 303-308.

Zhang, Junbo and Wang, X., 2000, "Synthesis of  $^{99m}\text{TcN}(\text{IPDTC})_2$  and its biodistribution in mice, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 249(3): 573 – 576 p.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Yakup GEREN
Doğum Yeri	Çal
Doğum Tarihi	01.01.1984
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dili	İngilizce
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)	
Lise	1997-2000 Denizli Lisesi
Lisans	2001-2005 Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2005-2008 Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı