

## L-Tirozin'in <sup>131</sup>I ile Radyoişaretlenmesi ve Radyofarmasötik Potansiyelinin İncelenmesi

Muhsin Sarıkaya ve Hüseyin Enginar

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Afyonkarahisar.

\*e-posta:enginar@aku.edu.tr

Geliş Tarihi: 24 Ocak 2013; Kabul Tarihi: 25 Şubat 2013

### Özet

Amin grubu aromatik türevi bileşikler <sup>131</sup>I ile işaretlenerek hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, L-tirozin'in <sup>131</sup>I ile radyoişaretlenmesi, radyoişaretleme verimi, *in vitro* kararlılığı ve işaretli bileşiğin biyodağılımı değerlendirilmiştir. İşaretli bileşiğin kalite kontrol çalışmaları Elektroferez ve Radyo İnce Tabaka Kromatografisi (RİTK) kullanılarak yapılmıştır. Biyodağılım 9 adet erkek Albino Wistar sıçanlar üzerinde yapıldı ve üç gruba ayrıldı. İşaretli bileşik sıçanlara verildikten sonra 15, 60 ve 180 dakika sonra hayvanlar sakrifiye edilerek, belirli organlar çıkarılarak bu organlardaki enjekte edilen dozun gram başına doz dağılımları ölçüldü. <sup>131</sup>I ile işaretli L-tirozin (<sup>131</sup>I-L-trs) radyoişaretleme verimi % 92,325±2,74 olarak bulundu. Biyodağılım sunucunda <sup>131</sup>I-L-tirozin'in yüksek oranda mide, böbrek, pankreas, tiroid, akciğer ve pankreasta tutulum gösterdiği saptandı. Bu çalışmanın sonucunda, <sup>131</sup>I-L-trs bileşiğinin radyoişaretleme veriminin yüksek olduğu, mide, böbrek, pankreas ve tiroitte tutulumunu yüksek olduğu ve diagnostik çalışmalar için yeterli kararlılığa sahip olduğu bulunmuştur.

### Anahtar kelimeler

L-tirozin; Biyodağılım; <sup>131</sup>I; iyodojen yöntemi.

## Radioabeling Of L-Tyrosine With <sup>131</sup>I and Investigation of Radiopharmaceutical Potential

### Abstract

<sup>131</sup>I labeled amino group containing aromatic substances are widely used in the diagnosis of diseases. In this study, radiolabeling of L-tyrosine with <sup>131</sup>I, radiolabeling efficiency, *in vitro* stability, and biodistribution of radiolabelling substance were compared. Quality control studies of radiolabeled substance (<sup>131</sup>I-L-trs) were carried out using Electrophoresis and Radio Thin Layer Chromatography (RTL) methods. Biodistribution studies were done in nine male Albino Wistar rats which were categorized 3 groups. The rats were sacrificed at various time intervals (15, 60 and 180 min), their organs were removed, and percentage of injected dose per gram (% ID/g) was calculated. The radiolabelling yield of L- tyrosine was determined as % 92.32±2.74. Maximum uptake of <sup>131</sup>I- L- tyrosine was seen in the stomach, kidneys, pancreas, thyroid and prostate. We concluded that the binding efficiency of <sup>131</sup>I-L-tyrosine was high, an uptake concentration of <sup>131</sup>I-L-tyrosine in the stomach was very high and <sup>131</sup>I-L- tyrosine had sufficient stability for diagnostic studies.

### Key words

L- tyrosine;  
Biodistribution; I-131;  
iyodojen method

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

### 1. Giriş

Radyofarmasötikler, insanlarda hastalıkların tanı veya tedavisi amacıyla kullanılan, yapısında bir radyoaktif atom bulduran bileşiklerdir (Özker, 1979). Gerek görüntüleme gerekse tedavi amacıyla uygun radyoaktif atomların geliştirilmesi için uygun taşıyıcı moleküllerin tasarlanması, sentez edilmesi ve uygun radyoaktif atomlarla işaretlenmesi gerekir. Ayrıca teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan

radyoaktif atomlardan beklenen özellikler de birbirinden farklıdır. Teşhis amacıyla kullanılan radyoaktif atomun yayınladığı radyasyonun vücut dışından izlenebilmesi istenirken tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif atomun vücut içinde bulunduğu dokuyu tahrip etmesi istenir.

Radyoaktif iyot rutin olarak nükleer tıpta kullanılmaktadır. I-131 8, 04 gün yarı ömürlü  $\gamma$  ve  $\beta$  ışınları yapan bir radyonüklididir. İlk olarak 1946

yılında tiroid kanserlerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmış olup günümüzde hipertiroidizm ve tiroid kanserlerinin tedavisinde kullanılmaya devam edilmektedir (Phan et al., 2004)

Tirozin, 22 aminoasitten biri olup protein sentezinde kullanılır. Tirozin; dopamin, norepinefrin, epinefrin, melanin ve tiroksin sentezinde öncü aminoasittir. Tirozin sentezi karaciğerde parçalanması ile gerçekleşir (Ası 1999). Yüksek protein içeren gıdalarda bulunur (van Spronsen et al., 2001) ve bunlar vasıtasıyla vücuda alınır. Tirozin vücudumuzda bazı hormonların sentezine girdiği gibi eksikliği de bazı hastalıklara neden olmaktadır. Tiroid bezine giren iyot burada tirozin ile birleşerek T3 ve T4 adı verilen tiroid hormonlarının oluşumunu sağlar. T4 hormonun yapısında dört tane iyot molekülü olduğu için T4, T3 hormonun yapısında ise 3 tane iyot molekülü olduğu için T3 adı verilmektedir (Wasser et al., 2010). Radyoaktif Iodo- $\alpha$ -methyl-L-tirozinin beyindeki tümör görüntülemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Bader et al., 1998; Biersack et al., 1996; Jager et al., 2000)

Melanin oluşumu için tirozinaz enzimi gereklidir. Tirozin metabolizması bozukluğundan cildin rengini veren melanin olarak adlandırılan pigmetin oluşumundaki yetersizlikten kaynaklanan "Albinizm" hastalığı görülür (Boonanuntasarn et al. 2004) ve bu hastalarda cilt ve kıllar beyaz olur. Tirozin kinaz inhibitörleri kronik myeloid lösemisinin (KML) prognozunda kullanılmaktadır. Özellikle erişkin KML'li hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilmektedirler (Özyürek 2011).

Günümüzde tirozinle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunların başlıcaları ise; stres (Young, 2007), yorgunluk (Hao et al., 2001), uzun süreli uyku problemleri, strese bağlı kilo kaybı (Magill et al., 2003; Neri et al., 1995), strese bağlı kan basınç değişimi (Deijen and Orlebeke 1995), neroendokrin sistemi üzerine etkisi (Strüder et al., 1998), stres hormon seviyelerinin dengelenmesi, insanlarda algısal, bilişsel ve fiziksel performans (Thomas et al., 1999) olarak sıralanır.

Bu çalışmada, L-tirozin'in <sup>131</sup>I ile radyoışaretlenmesi, radyoışaretleme verimi, *in vitro* karalılığı ve işaretli bileşiğin sıçanlardaki

biyodağılımı yapılmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

Deneyde kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olup, ticari olarak satılan maddelerdir. Kullanılan maddeler herhangi bir saflaştırılma işlemine tabi tutulmaksızın kullanılmışlardır. Radyoaktif iyot ise (<sup>131</sup>I) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp ABD'dan temin edilmiştir.

### 2.1 L-Tirozin'in iyot -131(<sup>131</sup>I) ile işaretlenmesi

Çalışmamızda iki adet stok çözelti hazırlanmıştır. Bunlardan birincisi 1,0 mg L-tirozin 0,1 mL 0,1M HCl ile çözülerek, distile su eklenip hacmi 1,0 mL' ye seyreltildi. Diğeri ise 0,315 g (2,5 mmol) Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> alınarak 1 mL distile suda çözülüp 25 mL seyreltilen 0,1 M Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> çözeltisidir.

İşaretlemede uygun koşulların belirlenmesi için iyodojen miktarı ve uygun pH tespit edilmiştir. İyodojen miktarının belirlenmesi için; 1 mg, 0,5 mg ve 0,25 mg' lık iyodojen tartılıp 1,5x6 cm'lik cam tüpler içinde, 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kullanılarak çözüldükten sonra, +4 °C ortamda çözgen uçurularak hazırlandı. Hazırlanan tüpler kullanılıncaya kadar +4 °C ortamda saklandı.

L-tirozin çözeltisinden 25  $\mu$ L alınarak istenilen pH' larda (2, 4 ve 7) çözeltiler hazırlandı. Hazırlanmış olan iyodojen tüpler üzerine bu çözeltiler ilave edildikten sonra üzerlerine 37 MBq/1 mL (1mCi/1 mL) Na<sup>131</sup>I eklenerek 30 dakika beklemeye bırakıldı. Bu sürenin ardından 5,0  $\mu$ L 0,1 M Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> eklenerek 10 dakika daha beklenerek ve işaretleme işlemi tamamlandı.

### 2.2 İyot-131 ile işaretli bileşiklerin kalite kontrolleri

Yapılan işaretli bileşiklerin kalite kontrolleri Elektroferez ve Radyo İnce Tabaka Kromatografisi (RİTK) kullanılarak yapıldı.

### 2.3 Kâğıt elektroforezi yöntemi

Elektroferez işlemi EC 1000-90 Thermo Elektron Corporation kabında Whatman kâğıtları kullanılarak yapıldı. Selüloz kâğıtları 1,5 x 15 cm boyutlarında kesilerek, üzerine anot, katot ve uygulama noktaları işaretlendi ve serum fizyolojik (% 0,9 NaCl) ile

ıslatılıp elektroforez kabına uygun bir şekilde yerleştirildi. Uygulama noktalarına 2,0 µL' lik <sup>131</sup>I-L-tirozin damlatılıp 250 Voltluk gerilim altında 3 saat elektroforez 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.

#### **2.4 Radyo ince tabaka kromatografi yöntemi**

Radyo İnce Tabaka Kromatografi Yöntemi (RİTK) için selülozla kaplı kalınlıkları 0,1 mm olan 20 x 20 cm boyutlarındaki plastik 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 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) küvetine konuldu. Küvetteki çözgenin şeridin uygulama noktasından en uç noktasına kadar ilerlemesinden sonra şeritler küvet içinden çıkartılıp oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutulan İTK şeritleri yapışkan kâğıt bir bantla kaplanarak orijinden itibaren 0,5 cm 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<sub>f</sub> değerleri elde edildi ve işaretleme verimleri de pik alanının sayımı, toplam sayıma bölünerek bu diyagramlardan hesaplandı.

Yürütücü banyo çözeltisi olarak A: izopropil alkol, n-bütanol, 0,2N amonyumhidroksit (2/1/1 (v/v/v)) ve B: n-bütanol, su, asetik asit (4 /2 / 1 (v/v/v)) kullanıldı.

#### **2.5 Lipofilite tayini**

Lipofilite değerlerini belirlemek amacıyla P dağılım katsayısı (n-oktanol/su oranı) hesaplanarak belirlendi. Radyoışaretlenmiş olan bileşiğin çözeltisinden 100 µL alınarak, önceden hazırlanmış 3 mL n-oktanol ve 3 mL su ikili fazı içeren tüp üzerine eklendi. Bu karışım manyetik karıştırıcı yardımıyla 1 saat karıştırıldı. Fazların tamamen

ayrılmasını sağlayabilmek için 5 dakika 3000 devirde santrifüjlendi ve her iki fazdan 500 µL alınarak aktivitesi sayıldı. Lipofilite formülünde, (LogP (n-oktanol/su)) fraksiyonlarındaki sayım değerleri yerine konularak hesaplandı.

#### **2.6 Serum ve serum fizyolojikteki <sup>131</sup>I-L-trs bileşiğinin kararlılığı**

300 µL <sup>131</sup>I-L-trs bileşiğinin 600 µL taze insan serumunda ve serum fizyolojik içerisinde 37 °C'de 4 saat bekletildi. Beklemeye başladıktan 1., 2., 3. ve 4. saatlerinde numuneler alınıp RİTK yapılarak kararlılıklarına bakıldı.

#### **2.7 Erkek Albino Wistar sıçanlar üzerinde yapılan biyodağılım çalışmaları**

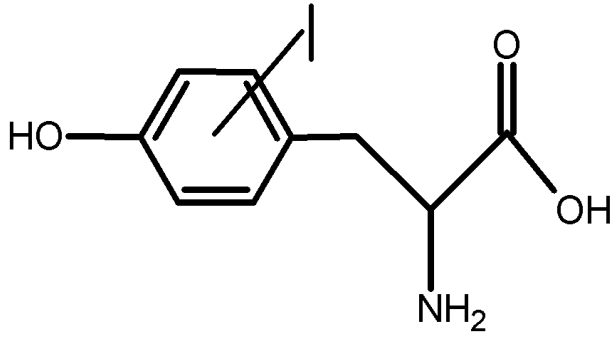
Hayvan çalışmaları hayvan etik kurulunda belirtilen protokol dâhilinde yapılmıştır (AKÜ.0.8Z.00.00/027) Biyodağılım için 9 adet 190g ± 30g ağırlığındaki erkek Albino Wistar sıçan kullanılmıştır. Her bir deney için 3 sıçan kullanılmıştır. Tiroit bezinde iyot tutulumunu engellemek için sıçanların 1,0 L içme suyuna 10 mg potasyum iyodür ilavesi yapılmıştır. İşaretli bileşiğin pH'ı 7,0 NaOH (% 1,0) ile ayarlandı ve 0,22 µm lik milipordan geçirilerek sterilizasyonu yapıldı. Daha sonra <sup>131</sup>I-L-Tirozin hayvanların kuyruk veninden 185MBq/5 mL aktivitede enjekte edildi. Enjeksiyondan 15, 60 ve 180 dakika sonra hayvanlar kurban edilerek istenilen organlar çıkarılıp ağırlıkları alındıktan sonra <sup>131</sup>I-L-Tirozin'in aktivitesi Cd(Te) dedektöründe ölçülüp her bir organ için gram başına düşen doz değerleri (% ID / g) hesaplandı.

#### **2.8 İstatistik analizler**

Deneylerden elde edilen verilerin istatistik analizleri SPSS istatistik yazılımında (SPSS for Windows; Release 13.0.1 Standard Version) yapıldı. Gruplar arasındaki değerlendirme korelatif bivariate testi kullanılarak Pearson değerlendirmesi yapıldı P < 0.05 den küçükse değerler anlamlı bulundu.

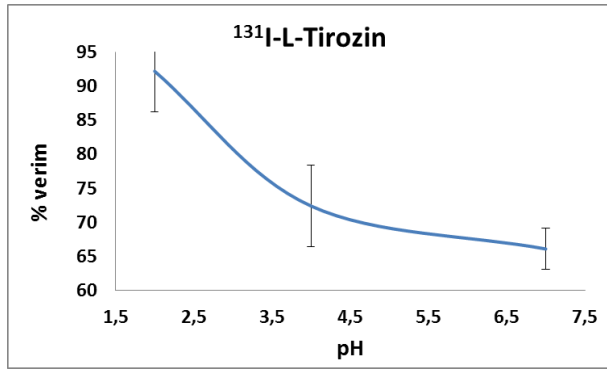
### **3. Bulgular**

İyot-131 ile işaretli L-tirozin bileşiğinin yapısı Şekil. 1 görülmektedir.

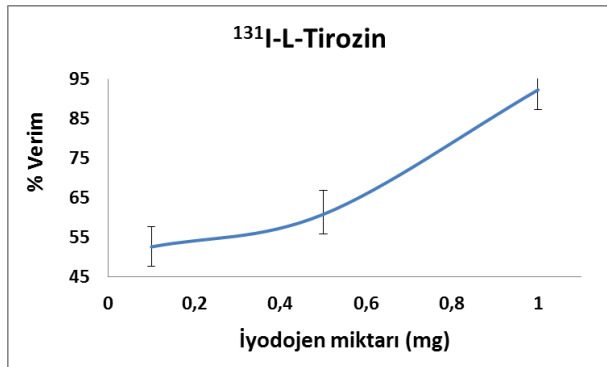


**Şekil 1.** Radyoışaretli L-Trs bileşiğinin yapısı (<sup>131</sup>I-L-Trs)

Şekil 2 ve Şekil 3 incelendiğinde işaretleme verimi en yüksek değere 1.0 mg iyodojen ve pH 2 iken ulaştığı görülmüştür.

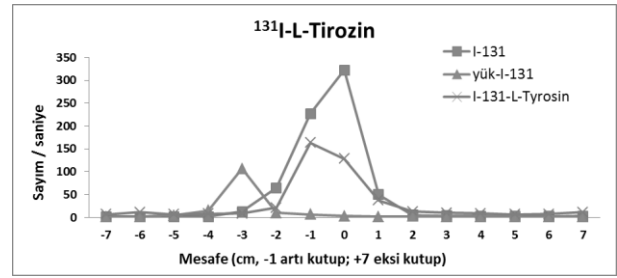


**Şekil 2.** pH değerlerinin radyoışaretleme verimi üzerine etkisi



**Şekil 3.** İyodojenin radyoışaretleme verimi üzerine etkisi

Teşhis ve tedavide başarılı bir işaretleme için istenen temel özellik yüksek işaretleme verimi ve işaretli bileşiğin kararlılığıdır. <sup>131</sup>I-L-Tirozin'in işaretleme verimi % 92,20±7,65 olarak bulunmuştur. Elektroferez sonuçlarına göre işaretli bileşiğin % 0,9 serum fizyolojikte (SF) ve artı kutba doğru (Şekil 2) biraz ilerlediği görülmüştür.



**Şekil 4.** <sup>131</sup>I, yükseltgenmiş <sup>131</sup>I ve <sup>131</sup>I-L-trs bileşiklerine ait elektroferez kromatografisi

Radyoaktif bileşiklerin R<sub>f</sub> değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Tüm radyoaktif bileşiklerin farklı iki banyodaki yürüdükleri mesafeler birbirinde farklıdır.

**Tablo 1.** Radyoaktif bileşiklerin RiTK deki R<sub>f</sub> değerleri

Yürütücü Banyo	<sup>131</sup> I	Yük- <sup>131</sup> I	<sup>131</sup> I-L-Tirozin
A	0,85	0,32	0,56
B	0,32	0,0	0,42

Yük-<sup>131</sup>I: Yükseltgenmiş iyot (<sup>131</sup>I); Yürütücü banyo A: izopropil alkol, n-bütanol, 0,2N amonyumhidroksit (2/1/1 (v/v/v)) ve B: n-bütanol, su, asetik asit (4 / 2 / 1 (v/v/v)) kullanıldı.

Tablo 1. incelendiğinde I-131 A ve B banyolarındaki R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,85 ve 0,32 olarak çıkarken, yükseltgenmiş I-131' in R<sub>f</sub> değerleri ise aynı banyolarda sırası ile 0,32 ve 0,0 ve L-tirozinin R<sub>f</sub> değerleri ise 0,56 ve 0,42 olarak bulunmuştur. Lipofilik maddelerin yağdaki çözünürlükleri suya göre daha yüksektir. <sup>131</sup>I-L-Tirozin'in lipofilite değeri (logP) pH 7 de - 0,69±0,04 (n=3) olarak hesaplanmıştır. logP değerlerinin eksi bulunması, işaretli bileşiklerin sudaki konsantrasyonunun oktanol içindeki konsantrasyonundan büyük olduğunu gösteriyor. Bunun temel nedeni ise bu bileşiğin organik asit türevi olduğu için suda çözünmüş olma olasılığıdır.

Radyoaktif ile işaretli L-tirozine bağlanmış olan radyoaktif iyodun serum ve serum fizyolojikteki zamanla bağlanma verimleri Tablo 2 de verilmiştir. <sup>131</sup>I-L-tirozin serum fizyolojik içindeki % verim değişimi başlangıç, 1. saat, 2. saat, 3. saat ve 4. saatlerdeki değerleri 92,20±7,65, 88,48±9,34,

80,14±80,14, 67,21±3,76 ve 54,40±4,13 çıkarken işaretli bileşiğin serumdaki belirtilen zaman aralıklarındaki değişimi ise 92,20±7,65, 83,12±5,12, 75,48±8,20, 63,14±2,32 ve 42,10±4,27 olarak gerçekleşmiştir. İşaretli bileşiğin serumdaki ve serum fizyolojikteki konsantrasyonundaki azalmalarda benzerlik gözlenmiştir. Serum fizyolojik sonuçlarından elde edilen sonuçlara göre bulunan değerlerin görüntü almak için yeterli süre olduğu bulunmuştur.

**Tablo 2.** <sup>131</sup>I-L-tirozin'in Serumda ve Serum Fizyolojikteki Kararlılığı.

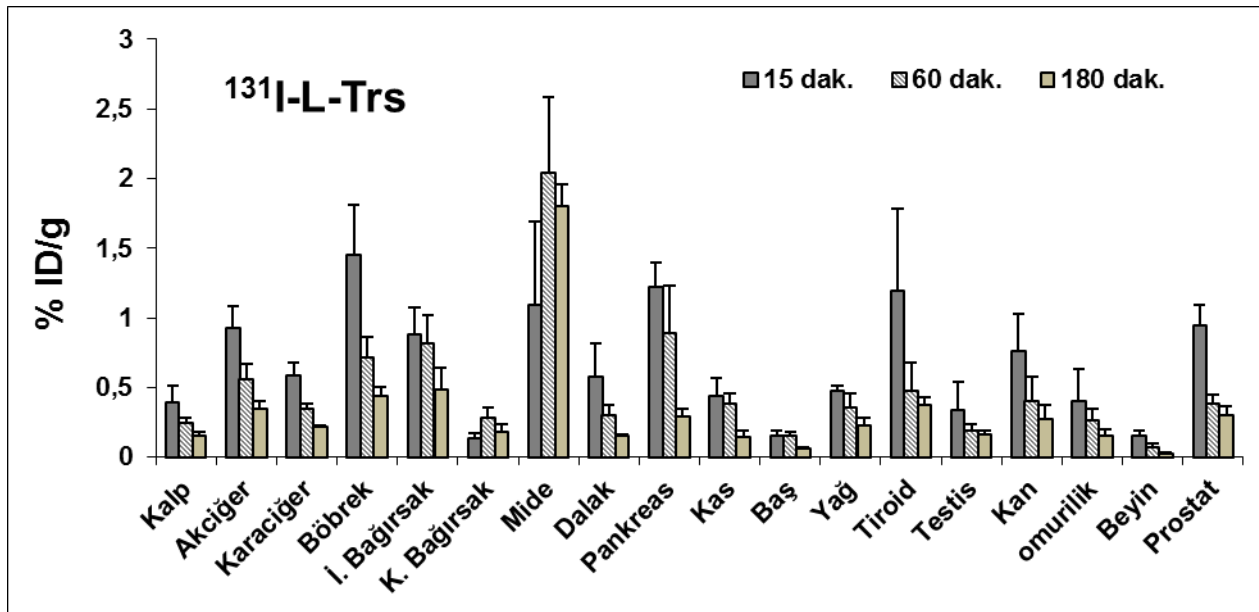
Zaman (saat)	Serum Fizyolojikteki % Bağlanma verimi	Serumdaki % Bağlanma verimi
0	92,20±7,65	92,20±7,65
1	88,48±9,34	83,12±5,12
2	80,14±80,14	75,48±8,20
3	67,21±3,76	63,14±2,32
4	54,40±4,13	42,10±4,27

<sup>131</sup>I-L-Tirozin'in enjekte edilen doz değerinin organlarındaki (kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, ince bağırsak, kalın bağırsak, mide, dalak, pankreas, kas, baş, yağ, tiroid, testis, kan, omurilik, beyin, prostattaki) tutulum değeri gram başına alınan doz (% ID/g) olarak Şekil 5'de görülmektedir.

<sup>131</sup>I-L-Tirozin'in 15.dakikada yüksek dozda akciğer, böbrek, ince barsak, mide, pankreas, tiroid ve protatta birikim yaptığı bulunmuştur. 60. dakikada yüksek doz alan organlar ise, mide, pankreas,

böbrek ve ince barsak olduğu bulunmuştur. 180. dakikada dozun yüksek olarak görüldüğü organ ise midedir. Mide hariç tüm organlarda 15. dakikada da doz birikimi en yüksek seviyede gerçekleşmiştir. Kalın barsak ve mide hariç tüm organlarda doz seviyesi 15.dakikadan sonra sürekli bir azalım göstermiştir.

<sup>131</sup>I-L-tirozinin biyodağılımlarında kalp-karaciğer (r=0.91, p<0.0006), kalp-böbrek (r=0.91, p<0.0006), kalp-dalak (r=0.92, p<0.0004), kalp-tiroid (r=0.93, p<0.0002), kalp-kan (r=0.91, p<0.0006), kalp-beyin (r=0.93, p<0.0002), akciğer-karaciğer (r=0.92, p<0.004), akciğer-böbrek (r=0.94, p<0.0001), akciğer-prostat(r=0.95, p<0.0001), karaciğer-kalp (r=0.91, p<0.0005), karaciğer-dalak (r=0.94, p<0.0009), karaciğer-kan (r=0.9, p<0.0008), karaciğer-beyin (r=0.96, p<0.0002), karaciğer-prostat (r=0.92, p<0.0004), böbrek-kalp (r=0.91, p<0.0006), böbrek-akciğer (r=0.94, p<0.0001), böbrek-karaciğer (r=0.90, p<0.001), böbrek-tiroid (r=0.9, p<0.0006), böbrek-beyin (r=0.90, p<0.0008), böbrek-prostat (r=0.96, p<0.0006), dalak-yağ (r=0.90, p<0.01), dalak-kan (r=0.95, p<0.0004), dalak-beyin (r=0.91, p<0.0004), yağ-beyin (r=0.90, p<0.002), yağ-prostat (r=0.82, p<0.006), tiroid-testis (r=0.90, p<0.002), tiroid-beyin (r=0.90, p<0.003), beyin-prostat (r=0.92, p<0.0004), arasında anlamlı pozitif korelasyon değerleri bulunmuştur.



Şekil 5. <sup>131</sup>I-L-trs bileşiğinin Albino Wistar sıçanlardaki 15, 60 ve 180 dak. aralıklarındaki biodağılımı.

#### 4. Tartışma ve Sonuç

L-tirozin türevi bileşikler F-18 ile işaretlenerek beyindeki tümörlerin görüntülenmesinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Pauleit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2005) O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tirozinin'le beyindeki tümörleri görüntüledikleri ve squamous hücre karsinomalarına karşı seçici olduğunu bulmuşlardır. Radyofarmasötikler bünyeye damar yoluyla verilirse kandaki konsantrasyonu zamanla azalır. Bunun temel nedeni kandaki bulunan farmasötik buradan diğer organlara zamanla geçmesidir. Eğer ilaçlar ağızdan veya kas içine verildikleri takdirde, kan içindeki konsantrasyonlarının arttığı görülür. L-tirozin emilimi ince bağırsakta emilerek buradanda karaciğere ulaşarak kana karışır. Glaeser ve arkadaşlarının yapmış olduğu (1979) ağızdan verilen tek doz L-Tirozinin plazma konsantrasyonunu incelemişler ve 2 saat içerisinde kandaki konsantrasyonun maksimuma ulaştığını ve bu değer 6 saat boyunca konsantrasyon değerini koruduğunu bulmuşlardır. Jager ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada (2002) ise metil tirozin bileşiği intravenöz yoluyla verildikten 10 dakika sonra % 90 işaretli bileşik plazmayı terk ettiğini belirtmişlerdir. Bunlardan Inoue ve arkadaşlarının yaptığı "<sup>18</sup>F α-Methyl Tirozine PET Studies in Patients with Brain Tumors" isimli çalışmada (Inoue

et al., 1999), verilen işaretli bileşiğin dozunun sadece % 2,8 ile % 4,8 arasında beyine gittiğini bulmuşlardır. Bizim yaptığımız <sup>131</sup>I-L-tirozinli biyodağılım çalışmasında ise kandaki en yüksek değer 15. dakikada olduğu, konsantrasyonunu % 0,3 civarında gerçekleştiği, zamanla azaldığı ve Jager ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile paralellik göstermesidir. Çünkü her iki çalışmada da işaretli madde intravenöz olarak verilmiştir (Jager et al., 2002).

Her madde kan-beyin bariyerini geçemez. 500 daltondan küçük moleküller kan-beyin bariyerinden geçebilirler. Yapılan diğer bir çalışmada (Jager et al., 2002) iyodo-α-metil-L-tirozinin yüksek oranda beyinde tutulum yaptığını belirtmişlerdir. iyodo-α-metil-L-tirozinin bileşiğinin molekül ağırlığı 500 daltonun altındadır. <sup>131</sup>I-L-tirosin bileşiğinin Jager ve arkadaşlarının kadar yüksek konsantrasyonda beyinde tutulum göstermemiştir (Jager et al. 2002). Bunun temel nedeni ise radyoşaretli bileşiğin yapısındaki farklılıklardır.

Gibson and Wutman'nın (1977) yapmış olduğu bir çalışmada L-tirozinin kan beyin bariyerini geçme hızı ve beyindeki seviyesi plazmadaki tirozin miktarına ve fenilalanin, ntriptofan, methionin, valin gibi aminasitlerin plazmadaki konsantrasyonlarına bağlı olduğunu belirtmişlerdi. Yaptığımız çalışmada kan ve beyindeki tirozin

miktarının düşmesi arasında paralellik görülmüştür. Bu sonuç Glaeser ve arkadaşlarının sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Pankreas görüntülenme yöntemiyle yapılan bir çalışmada verilen metil tirozin bileşiğinin pankreastaki tutulumunun karaciğere göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Zubillaga et al., 1996). Bizim çalışmamızda benzer sonuç elde edilmiştir.

Karl-Josef ve arkadaşlarının 3-<sup>[123]</sup>I]Iodo- $\alpha$ -methyl-L-tirozine ile yaptığı çalışmada (2002) atılımının büyük oranda böbreklerde gerçekleştiğini, emilimini ise dalak ve karaciğerden yapıldığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Karl-Josef ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir. Çünkü emilim için karaciğer ile kalp, dalak-kan beyin, prostat ve dalak ile yağ, kan, beyin arasında ve atılım içinse böbrek ve kalp akciğer, karaciğer, tiroid, beyin, prostat arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonucuna göre, L-tirozin bileşiği <sup>131</sup>I ile işaretlendi ve sıçanlar üzerine biyodağılımının yapıldı. Bunun yanında L-tirozinin bileşiği <sup>131</sup>I yüksek oranda işaretlendiği, mide, böbrek, pankreas ve tiroitte tutulumunu yüksek olduğu, diagnostik çalışmalar için yeterli kararlılığa sahip olduğu bulunmuştur.

### Teşekkür

Çalışmaların yapılması sırasında I-131 sağlayan Ege Üniversitesi Nükleer Tıp ABD'na, maddi katkılarından dolayı Kimya Bölümü'ne ve Fen Bilimleri Enstitüsü'ne teşekkür ederiz.

### Kaynaklar

- Ası, T., 1999. Tablolarla biyokimya. cilt II, Ankara.
- Bader, J.B., Samnick, S., Schaefer, A., Hagen, T., Moringlane, J.R., Feiden, W., Piepgras, U. and Kirsch, C.M., 1988. Contribution of nuclear medicine to the diagnosis of recurrent brain tumors and cerebral radionecrosis. *Radiologe*, **38**, 924–929.
- Biersack, H.J., Coenen, H.H., Stöcklin, G., Reichmann K., Bockisch, A., Oehr, P., Kashab, M. and Rollmann, O., 1989. Imaging of brain tumors with L-3-[<sup>123</sup>I]iodo- $\alpha$ -methyl tyrosine and SPECT. *Journal Nuclear Medicine*, **30**, 110–112.
- Boonanuntasarn, S., Yoshizaki, G., Iwai, K. And Takeuchi, T., 2004. Molecular cloning, gene expression in albino mutants and gene knockdown

studies of tyrosinase mRNA in rainbow trout. *Pigment Cell Research*, **17**, 413-421.

- Deijen, J.B. and Orlebeke, J.F., 1994. Effect of tyrosine on cognitive function and blood pressure under stress. *Brain Research Bulletin*, **33**, 319-323.
- Gibson, C.J. and Wurtman, R.J., 1977. Physiological control of brain catechol synthesis by brain tirozine concentration. *Biochem Pharmacoli*, **26**, 1137-1142.
- Glaeser, B.S., Melamed, E., Growdon, J.H. and Wurtman, R.J., 1979. Elevation of plasma tirozine after a single oral dose of L-tirozine. *Life Science*, **25**, 265-271.
- Hao, S., Avraham, Y., Bonne, O. and Berry, E.M., 2001. Separation-induced body weight loss, impairment in alternation behavior, and autonomic tone: effects of tyrosine. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, **68**, 273–281.
- Jager, P.L. Vaalburg, W., Pruijm, J., de Vries, E.G., Langen, K.J. and Piers, D.A., 2002. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *Journal Nuclear Medicine*, **42**, 432-445.
- Jager, P.L., Franssen, E.J., Kool, W., Szabo, B.G., Hoekstra, H.J., Groen, H.J., de Vries, E.G., van Imhoff, G.W., Vaalburg W., and Piers, D.A., 1998. Feasibility of tumor imaging using L-3-[iodine-123]-iodo-alpha-methyl-tyrosine in extracranial tumors. *Journal Nuclear Medicine*, **39**, 1736–1743.
- Jager, P.L., Plaat, B.E., de Vries, E.G., Molenaar, W.M., Vaalburg, W., Piers D.A. and Hoekstra, H.J., 2000. Imaging of soft-tissue tumors using L-3-[iodine-123]iodo-alpha-methyl-tyrosine single photon emission computed tomography: comparison with proliferative and mitotic activity, cellularity, and vascularity. *Clinical Cancer Research*, **6**, 2252–2259.
- Jager, P.L., Vaalburg, W., Pruijm, J., de Vries, E.G., Langen K.J., and Piers D.A., Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. 2002, *J Nucl Med* **42**
- Karl-Josef, L., Pauleit, D., Coenen H.H., 2002. 3-[[<sup>123</sup>I]]Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nuclear Medicine and Biology*, **29(6)**: 625-31
- Magill, R.A., Waters, W.F., Bray, G.A., Volaufova, J., Smith, S.R., Lieberman, H.R., McNevin, N. and Ryan, D.H., 2003. Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine, and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. *Nutritional Neuroscience*, **6**, 237–246.
- Neri, D.F., Wiegmann, D., Stanny, R.R., Shappell, S.A., McCardie, A. and McKay, D.L., 1995. The effects of tyrosine on cognitive performance during extended wakefulness. *Aviation, space, and environmental*

*medicine*, **66**, 313–319.

- Özker, K., 1979. Meme tümörlerini sintigrafik olarak incelenmesinde kullanılmak amacıyla iyot radyoizotoplarıyla etiketli bir Östron türevinin sentezi, Çekmece Nükleer Araştırma Merkezi, Rapor No:199.
- Özyürek, Emel., 2011. Çocuk ve ergenlikte kronik miyeloid lösemi. XXXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi, Ankara, 98-102.
- Panda, S.K., and Choudhury, S., 2004. Chromium stress in plants. *Brazilian Journal of Plant Physiology*, **17**, 95–102.
- Phan, T.T., van Tol, K.M., Links, T.P., Piers, D.A., de Vries, E.G., Dullaart, R.P. and Jager, P.L. 2004. Diagnostic I-131 scintigraphy in patients with differentiated thyroid cancer: no additional value of higher scan dose. *Annual Nuclear Medicine*, **18**, 641-646.
- Strüder, H.K., Hollmann, W., Platen, P., Donike, M., Gotzmann, A. and Weber, K., 1998. Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. *Hormone and Metabolic Research*, **30**, 188-194.
- Taiz, L. and Zeiger, E., 2008. Bitki Fizyolojisi. Prof. Dr. İsmail Türkan (çeviri editörü), Palme Yayıncılık, 350-252.
- Thomas, J.R., Lockwood, P.A., Singh, A. and Deuster, P.A., 1999. Tyrosine improves working memory in a multitasking environment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **64**, 495-500.
- van Spronsen, F.J., van Rijn, M., Bekhof, J., Koch, R. and Smit, P.G., 2001. Phenylketonuria: tirozine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *American journal of Clinical Nutrition*, **73**, 153-157.
- Zubillaga, M.B., J.R., Bocciot, A., Gentile, A.E., Mitta, J.O., Nicolini and Caro, R.A., 1996. New methodology for pancreatic scintiscanning imaging using 125I-L-3 Iodo-alpha-Methyl Tyrosine. *Acta Physiol. Acta Physiologica, Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana*, **46**, 83–89.
- Wasser, S.K., Azkarate, J.C., Booth, R.K., Hayward, L., Hunt, K., Ayres, K., Vynne, C., Gobush, K., Canales-Espinosa, D. and Rodríguez-Luna, E., 2010. Non-invasive measurement of thyroid hormone in feces of a diverse array of avian and mammalian species. *General and Comparative Endocrinology*, **168**, 1-7.
- Young, S.N., 2007. L-Tirozine to alleviate the effects of stress? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **32**, 224-228.