

2-Aminonikotinic Asit'in ¹³¹I ile Radyo İşaretlenmesi ve Albino Wistar Sıçanlarda Biyodağılımının Yapılması

Muhsin SARIKAYA, Hüseyin ENGİNAR

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

e-posta: enginar@aku.edu.tr

Geliş Tarihi: 17.02.2013; Kabul Tarihi: 10.05.2013

Özet

Bu çalışmada, 2-aminonikotinic asit (2-ANA) ¹³¹I ile radyo işaretlenmesi, radyo işaretleme verimi, radyo işaretleme verimi üzerine pH ve yükseltgen ajanın etkisi, *in vitro* kararlılığı ve radyo işaretli bileşiğin biyodağılımı çalışması yapılmıştır. Radyo işaretli bileşiğin kalite kontrol çalışmalarında Elektroforez ve Radyo İnce Tabaka Kromatografisi (RİTK) kullanılmıştır. Biyodağılım 9 adet erkek Albino wistar sıçanlar üzerinde ve üç gruba ayrılarak yapıldı. Radyo işaretli bileşik (¹³¹I-2-ANA) sıçanlara verildikten sonra 15, 60 ve 180 dakika sonra hayvanlar kurban edilerek belirli organlar çıkarılarak bu organlardaki enjekte edilen dozun gram başına doz dağılımları ölçüldü. ¹³¹I-2-ANA bileşiğinin verimi % 86,41±3,11 olarak bulundu. Biyodağılım sunucunda ¹³¹I-2-ANA bileşiği yüksek oranda mide, böbrek, pankreas, akciğer, tiroid, incebağırsak ve yağda tutulum yaptığı görüldü. Bu çalışmanın sonucunda, ¹³¹I-2-ANA'nın radyo işaretleme veriminin yüksek olduğu ve diagnostik çalışmalar için yeterli kararlılığa sahip olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler

2-Aminonikotinic asit;
Biyodağılım; ¹³¹I;
Sıçan.

Radio Labeling of 2-Aminonicotinic Acid with ¹³¹I and Biodistribution on the Albino Wistar Rats

Abstract

Türk In this study, labeling of 2-aminonicotinic acid (2-ANA) with ¹³¹I, radiolabeling efficiency, the effect of pH and oxidizing agent on the labeling yield, *in vitro* stability and biodistribution of radiolabeling substance were made. Electrophoresis and Radio Thin Layer Chromatography (RTLC) methods were used in the quality control study of radiolabeled substance (¹³¹I-2-ANA). 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 labeling yield of 2-ANA was determined as % 86.41±3.11. Maximum uptake of ¹³¹I-2-ANA was seen in the stomach, kidneys, pancreas, liver, thyroid small intestine and fat. We concluded that the binding efficiency of ¹³¹I-2-ANA was high and it had sufficient stability for diagnostic studies.

Key words

2-Aminonicotinic
acid; Biodistribution;
¹³¹I; Rat

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

1. Giriş

İnsanlardaki bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan hastalıkların belirlenmesi (tümör, iltihap, vb) klinik uygulamalarda büyük bir sorun olarak devam etmektedir (Boerman et al., 2001; Rennen et al., 2001). Bunların yeri ve adedi sintigrafik incelemelerle ortaya çıkarılmaktadır (Cindas et al., 2001; De Bois et al., 1996). Sintigrafik çalışmalar ise genelde radyofarmasötiklerle yapılmaktadır. Bu tür yerlerin tanısı için kullanılan radyofarmasötiklerin

tasarım ve geliştirilmesinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır (Jurisson et al., 1993). Radyofarmasötik genelde iki temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlardan birisi aktif bileşen, diğeri ise dışarıya iyonlayıcı radyasyon veren radyoaktif elementtir. İdeal nükleer özelliklerinden dolayı ¹³¹I nükleer tıpta radyoaktif element olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Günümüzde aktif bileşen olarak nikotinin asit ve türevleri farmasötik olarak çokça kullanılmaktadır. Nikotinin asit, Niyasin, veya B3 vitamini olarak da bilinmektedir. Nikotinin asit olan NADH, NADPH, NAD ve NAD⁺ hücrelerde enerji metabolizması (Cox et al., 200), nükleik asit, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması için gerekli olan zorunlu vitaminlerden biridir.

Beslenmeleri sırasında aşırı nikotinin asit almayan kişilerde isal, mide-bağırsak sistemi bozukluğu, bunama, deri hastalıkları, deride kalınlaşma, ağız ve dil iltihabı ve sindirim bozukluğu gibi hastalıklar neden olmaktadır (Ravi et al., 2008). Bu bileşiğin yüksek dozlarda alınması durumunda makula ve retina kalınlaşması meydana gelir, bunun sonucunda da bulanık görme ve körlük meydana gelebilir (Gass, 1973).

Günümüzde vücuttaki niyasin eksikliği, yoksulluk, kötü beslenme, kronik alkolizm ve temel beslenme kaynağı mısır olan kişilerde görülmektedir (Pitsavas et al., 2004).

Niyasin, 50 yıldan beri HDL (iyi kolesterol) seviyesini yükseltmek (Kantzug, 2006) için kullanılmakta ve ayrıca kalp krizi riskini azaltılmasında rol oynadığı bilinmektedir (Bruckert et al., 2010; Mc Govern, 2005).

Nikotinin asit türevi olan 2-hidrazinonikotinamid (HYNIC), iki fonksiyonlu kenetleme ligandı olup teknesyum ve renyum tabanlı radyofarmasötiklerin tasarım ve geliştirilmesi çalışmalarında kullanılmaktadır. Tc-99m-HYNIC'in ilk kullanımı Abraham tarafından (1990) poliklonal IgG nin radyoışaretlemeyle yapılmıştır. HYNIC antikolar da dahil olmak üzere çeşitli biyomoleküllerin (Verbeke et al., 2003), kemotaktik peptidler (Babich and Fischman, 1995), somatostatin analogları (Decristoforo and Mather, 1999), antisens oligonükleotidler (Hnatowich et al., 1995), interlökin-8 konjugasyonunda kullanılmıştır. Günümüzde HYNIC, gastrin serbest reseptör (GRP) reseptör-pozitif yayılmamış tümörlerin tanısında bir araç olarak kullanılmaktadır. Nikotinamid türevleri,

insan hücrelerindeki antitümör aktiviteleri ve sitotoksik etkilerinden dolayı etkili bir izleyici olarak önerilmektedir (Girgis et al., 2006; Pero et al., 1999; Brown et al., 1991). Bu bileşikler iyotla işaretlendiklerinde tümörde yüksek tutulum ve benzamid türevlerine göre vücuttan hızlı bir şekilde atılmaktadırlar (Liu et al., 2008). Ayrıca iltihaplı yerlerin görüntülenmesinde ^{99m}Tc-HlgG, ^{99m}Tc-IgG-HYNIC, ¹¹¹In-DTPA-IgG, ^{99m}Tc-HYNIC-IgG-EDTA (Karczmarczyk et al., 2004) kullanılan başlıca işaretli bileşiklerdir.

Bizim çalışmamızda karboksilik asit türevi olan 2-aminonikotinin asit uygun şartlarda ¹³¹I ile işaretlenerek *Albino wistar* erkek sıçanlarda biyodağılımları 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 (¹³¹I) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp ABD'dan temin edilmiştir.

2.1 . 2-Aminonikotinin Asit'in ¹³¹I ile radyoışaretleme

Çalışmada iki adet stok çözelti kullanılmıştır. Bunlardan ilki 1,0 mg 2-aminonikotinin asit 0,1 mL 0,1M HCl ile çözülüp üzerine distile su eklenerek hacmi 1,0 mL' ye seyreltilmiştir. Diğeri ise 0,1 M Na₂SO₃ çözeltisi olup, 0,315 g (2,5 mmol) Na₂SO₃ alınarak 1 mL distile suda çözülüp 25 mL ye seyreltilmiştir.

İşaretlemenin yüksek verimde yapılması için uygun koşulların belirlenmesinde yükseltgen ajan olan iyodojen miktarı ve uygun pH değeri tespit edilmiştir. İyodojen miktarının belirlenmesi için; 0,25 mg, 0,5 mg ve 1 mg'lık iyodojen tartılıp 1,5×6 cm'lik cam tüpler içinde, 1 mL CH₂Cl₂ içinde çözüldükten sonra, +4 °C ortamda çözgen uçurularak hazırlandı. Hazırlanan tüpler kullanılıncaya kadar +4 °C ortamda saklandı.

2-Aminonikotinik asit'in çözeltisinden 25 µL alınarak istenilen pH' larda (2, 4 ve 7) çözeltiler hazırlandı. Hazırlanmış olan iyodojen tüpler üzerine bu çözeltiler ilave edildikten sonra üzerlerine 1 mCi (37 MBq/1,0 mL) Na¹³¹I eklenerek 30 dakika beklemeye bırakıldı. Bu sürenin ardından 5,0 µL, 0,1 M Na₂SO₃ eklenerek 10 dakika daha beklenerek ve radyoışaretleme işlemi tamamlandı.

2.2 . ¹³¹I ile radyoışaretleli bileşiklerin kalite kontrolleri

Hazırlanan radyoışaretleli bileşiklerin kalite kontrolleri Elektroforez ve Radyo İnce Tabaka Kromatografisi (RİTK) kullanılarak yapıldı.

2.3 Kâğıt elektroforezi yöntemi

Elektroforez 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 ¹³¹I-2-ANA damlatılıp 250 Voltluk gerilim altında 3 saat elektroforez işlemi uygulandı. Bu süre sonunda işlem görmüş kâğıtlar kurutulduktan sonra 1,0 cm' lik parçalar halinde kesildi ve radyoaktivite Cd(Te) dedektörüyle donanımlı RAD 501 tek kanallı analizör ile sayıldı.

2.4 . Radyo ince tabaka kromatografisi (RİTK) 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 radyo işaretli çözeltilerden birer damla damlatılarak ağız hava almayacak şekilde kapalı olan ve yürütücü banyo çözeltisi bulunan kromatografi küvetine konuldu. Küvetteki çözgenin şeridin uygulama noktasından en uç noktasına kadar ilerlemesinden sonra şeritler küvet içinden

çıkartılıp oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutulan kâğıt şeritleri yapışkan 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 ¹³¹I, yük-¹³¹I ve ¹³¹I-2-ANA için ayrı ayrı yapıldı.

Yürütücü banyo olarak A: izopropil alkol, n-bütanol, 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 logP dağılım katsayısı n-oktanol/su oranı hesaplanarak belirlendi. ¹³¹I-2-ANA bileşiğinden 100 µL alınarak, önceden hazırlanmış 3,0 mL n-oktanol ve 3,0 mL su ikili fazı içeren tüp üzerine eklendi. Bu karışım manyetik karıştırıcı yardımıyla bir saat karıştırıldı. Fazların tamamen ayrılmasını sağlayabilmek için 5 dakika 3000 devirde santrifüjlendi ve her iki fazdan 500 µL alınarak radyoaktivitesi sayıldı. Lipofilite formülünde, (LogP (n-oktanol/su)) fraksiyonlarındaki sayım değerleri yerine konularak hesaplandı.

2.6.Serum ve serum fizyolojikteki ¹³¹I-2-ANA bileşiğinin kararlılığı

300 µL ¹³¹I-2-ANA 600 µL taze insan serumunda ve serum fizyolojik içerisinde 37 °C'de 4 saat bekletildi. Beklemeye başladıktan 1., 2., 3. ve 4. saatlerde 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. Biyodağılım için 9 adet 190±30 g ağırlığındaki erkek Albino wistar sıçan kullanılmıştır. Her bir deney 3 sıçan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tiroit bezinde iyot tutulumunu engellemek için sıçanların 1,0 L içme suyuna 10 mg potasyum iyodür ilavesi yapılmıştır. Radyo işaretli

bileşiğin pH değerini 7,0 ayarlamak için NaOH (% 1,0) kullanıldı ve bu bileşik delik yarıçapı 0,22 µm olan milipordan geçirilerek sterilizasyonu sağlandı. Daha sonra ¹³¹I-2-ANA hayvanların kuyruk damarından 185 MBq/5,0 mL aktivitede enjekte edildi. Enjeksiyondan 15, 60 ve 180 dakika sonra hayvanlar sakrifiye edilerek istenilen organlar çıkarılıp ağırlıkları alındıktan sonra ¹³¹I-2-ANA bileşiğinin radyoaktivitesi Cd(Te) dedektöründe ölçülüp her bir organ için gram başına düşen doz değerleri (% ID / g) hesaplandı.

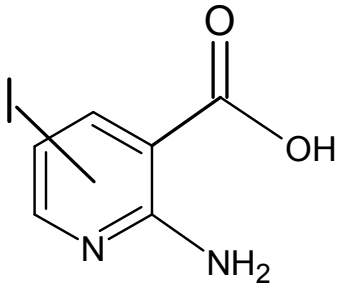
2.8 İstatistik analizler

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

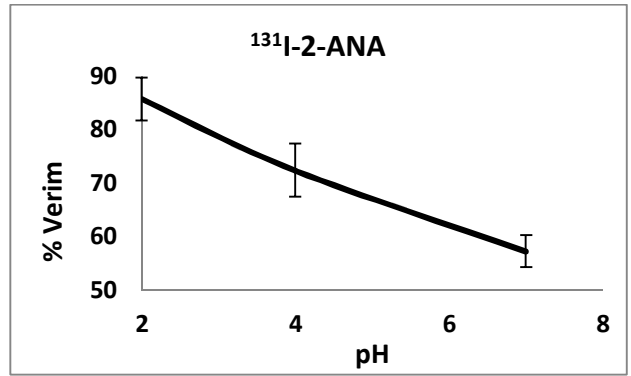
3. Bulgular

¹³¹I ile işaretli 2-ANA bileşiğinin yapısı Şekil. 1' de görülmektedir.

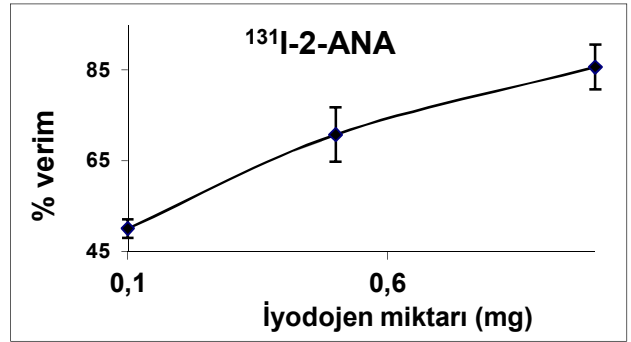
Şekil 2 ve Şekil 3'de radyoışartleme verimi üzerine pH ve iyodojen miktarının etkisi grafik olarak verilmiştir. Radyoışartleme verimi en yüksek değeri 1,0 mg iyodojen ve pH değeri 2 iken en yüksek değerde elde edilmiştir.



Şekil 1. Radyoışartletli 2-ANA bileşiğinin yapısı (¹³¹I-2-ANA).

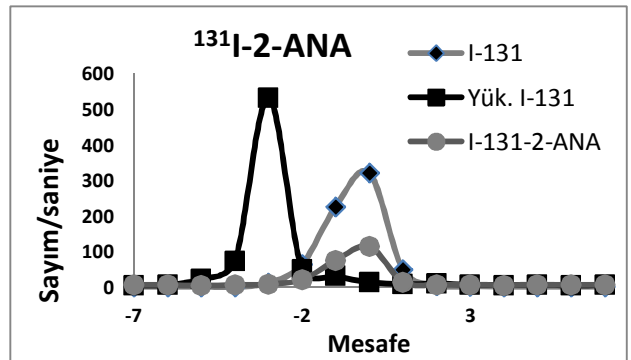


Şekil 2. pH'ın radyoışartleme verimi üzerine etkisi.



Şekil 3. İyodojenin radyoışartleme verimi üzerine etkisi.

Radyofarmasötüğün nükleer tıpta kullanılabilmesi için, bu bileşikten istenen temel özellik yüksek radyoışartleme verimi ve radyo işaretli bileşiğin kararlılığıdır. ¹³¹I-2-ANA'nın radyoışartleme verimi % 86,41±3,11 olarak bulunmuştur. Elektroferez sonuçlarına göre ¹³¹I-2-ANA bileşiği % 0,9 serum fizyolojikte (SF) çok az çözüldüğü ve uygulama noktasından artı kutba doğru (Şekil 4) çok az ilerlediği görülmüştür.



Şekil 4. ¹³¹I-, yük-¹³¹I ve ¹³¹I-2-ANA bileşiklerinin elektroferez kromatografisi.

Radyoaktif bileşiklerin R_f değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Tüm radyoaktif bileşiklerin farklı iki banyodaki yürüdükleri mesafeler birbirinden farklıdır. ¹³¹I-2-ANA'nın A banyosundaki R_f değeri 0,57 iken B banyosundaki değeri ise 0,38 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Radyo aktif bileşiklerin RİTK deki R_f değerleri.

Yürütücü Banyo	¹³¹ I	Yük- ¹³¹ I	¹³¹ I-2-ANA
A	0,85	0,32	0,57
B	0,32	0,0	0,38

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

Tablo 1. İncelendiğinde ¹³¹I A ve B banyodaki R_f değerleri sırasıyla 0,85 ve 0,32 olarak çıkarken, yük-¹³¹I'nin R_f değerleri ise aynı banyolarda sırası ile 0,32 ve 0,0 ve ¹³¹I -2-ANAIN R_f değerleri ise 0,57 ve 0,38 olarak bulunmuştur.

Tablo 2. ¹³¹I-2-ANA bileşiğinin serum ve serum fizyolojikteki kararlılığı.

Zaman (saat)	Serum fizyolojikteki işaretleme verimi (%)	Serumdaki işaretleme verimi (%)
0	86,41±3,11	86,41±3,11
1	66,21±2,11	85,70±4,44
2	62,82±3,13	81,44±5,34
3	51,37±5,21	72,16±3,21
4	44,13±2,87	62,37±6,54

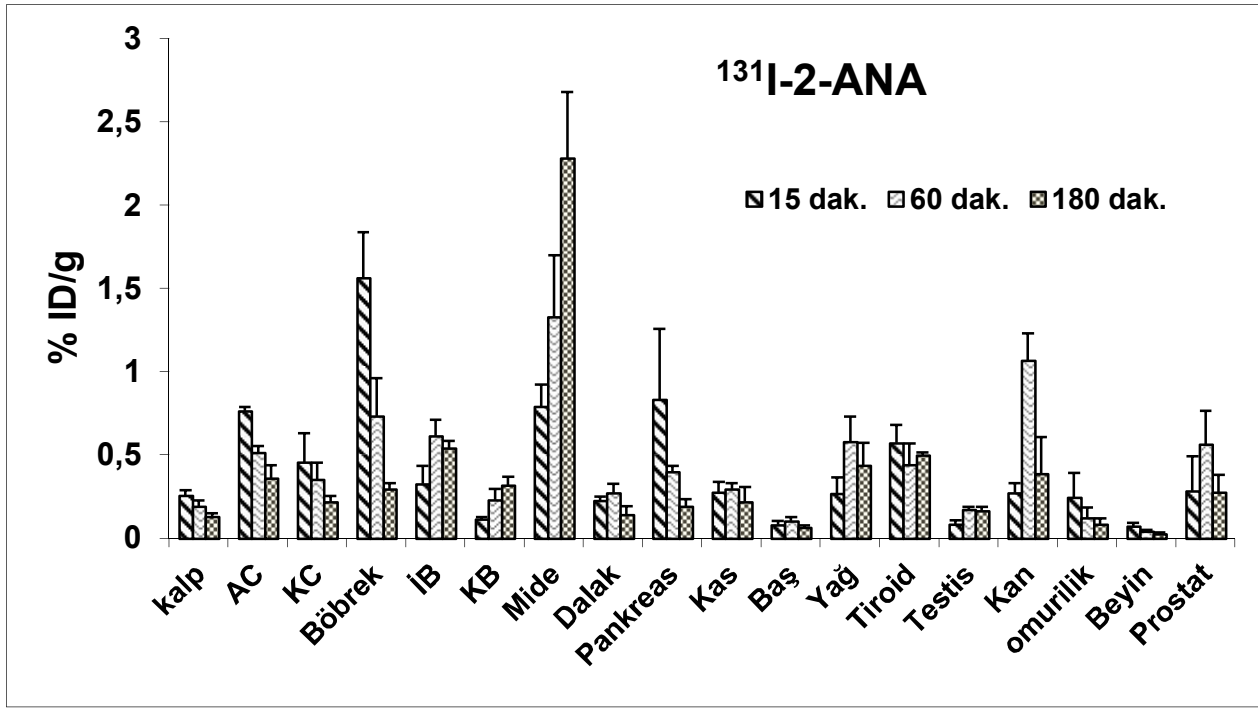
Maddelerin çözünürlükleri çözündükleri ortamlara göre değişiklik gösterirler. Lipofilik maddelerin yağdaki çözünürlükleri suya göre daha yüksektir. ¹³¹I-2-ANA'nın lipofilité değeri (logP) pH 7 de -0,90±0,03 (n=5) olarak hesaplanmıştır. logP değerlerinin eksi bulunması, radyoışaretli bileşiğin sudaki çözünürlüğünün oktanoldeki çözünürlüğünden fazla olduğunu göstermektedir.

Bunun temel nedeni ise bu bileşiğin organik asit türevi olduğu için suda çözünmüş olma olasılığıdır.

Radyoiyotla işaretli 2-ANA bileşiğine ait kararlılık çalışmaları Tablo 2 de verilmiştir. ¹³¹I-2-ANA serum fizyolojik içindeki % verim değişimi başlangıç, 1. Saat, 2. Saat, 3. Saat ve 4. Saatlerdeki değerleri 86,41±3,11, 66,21±2,11, 62,82±3,13, 51,37±5,21 ve 44,13±2,87 iken radyo işaretli bileşiğin serumdaki belirtilen zaman aralıklarındaki değişimi ise 86,41±3,11, 85,70±4,44, 81,44±5,34, 72,16±3,21 ve 62,37±6,54 olarak hesaplanmıştır.

¹³¹I-2-ANA bileşiğinin kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, ince bağırsak, kalın bağırsak, mide, dalak, pankreas, kas, baş, yağ, tiroit, testis, kan, omurilik, beyin, prostattaki tutulum değeri gram başına alınan doz (% ID/g) olarak Şekil 5'de görülmektedir. ¹³¹I-2-ANA'nın 15.dakikada yüksek dozda böbrek, pankreas, akciğer, mide ve ince bağırsakta birikim yaptığı bulunmuştur. 60. Dakikada yüksek doza sahip organlar ise, mide, kan, böbrek, yağ, akciğer ve prostat olarak bulunmuştur. 180. Dakikada dozun yüksek olarak görüldüğü organ ise mide, ince bağırsak, yağ, tiroit ve akciğerdir. ¹³¹I-2-ANA'nın zamanla birikimi sürekli olarak mide, kalınbağırsak ve beyinde artış gözlenirken, kalp, akciğer, karaciğer ve pankreasta azalma gözlenmiştir.

¹³¹I-2-ANA'nın biyodağılımlarında kalp-akciğer (r=0,86, p<0,003), kalp-karaciğer (r=0,82, p<0,006), karaciğer-pankreas(r=0,89, p<0,001), böbrek-omurilik(r=0,82, p<0,006), böbrek-beyin (r=0,88, p<0,001), akciğer – böbrek (r=0,85, p<0,004), incebağırsak-testis (r=0,80, p<0,008), dalak-prostat (r=0,79, p<0,1), kalp-karaciğer (r=0,82, p<0,006), baş-prostat (r=0,83, p<0,005), yağ-testis (r=0,80, p<0,01), aralarında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, akciğer-kalınbağırsak (r=-0,91, p<0,0004) ve mide-beyin(r=-0,80, p<0,01) aralarında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir.



Şekil 5, ¹³¹I-2-ANA bileşiminin Albino Wistar sıçanlarındaki 15, 60 ve 180 dakikalardaki biyodağılımı.

4. Tartışma ve Sonuç

¹³¹I-2-ANA'nın serum fizyolojik ve serumdaki 1. Ve 2. Saatlerdeki verimleri incelendiğinde, bağlanma verimlerinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuçlarda bize radyo işaretli bileşimin görüntü almak için yeterli süre kararlı olduğunu göstermektedir.

İnsanlarda nikotirik asidin emilimi mide ve bağırsaklardan pasif difüzyonla yapılmaktadır (Bechgaard and Jespersen 1977, Hankes 1984). Carlson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (1968), ağız yoluyla alınan nikotirik asidin kandaki en yüksek değere 30-60 dakika arasında ulaştığını belirlemiştirler. Bizim yaptığımız çalışmada, ¹³¹I-2-ANA'nın emiliminin mide ve bağırsaklardan yapıldığını ve kandaki konsantrasyonunun maksimum değere 60 dakikada ulaştığını görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar yukarıdaki sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Carlson ve Hanngren (1964) nikotirik asitle yapmış oldukları bir hayvan çalışmasında, nikotirik asidin kandaki miktarının hızlı bir şekilde azaldığı karaciğer, yağ ve böbreklerde biriktiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise başlangıç

konsantrasyonunun akciğer ve böbreklerde yüksek iken zamanla azaldığı saptanmıştır.

Vücuda alınan nikotirik asit karaciğerde metabolize olarak amit türevi bileşikler oluşturulduğu, metaboliz miktarının kandaki konsantrasyonuyla değiştiiğini Goodman ve Gilman (1975) yaptıkları çalışmayla göstermişlerdir. ¹³¹I-2-ANA'nın karaciğerde metabolize olduğu ve konsantrasyonun zamanla azaldığı görülmüştür.

Jacob ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (1989) nikotirik asidin metabolize olarak *N*-metil-2-piridon-5-karboksiamid ve *N*-metilnikotinamid oluşturduğu ve hızlı bir şekilde böbreklerden atıldığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, radyo işaretli bileşimin akciğer ile böbrekler arasında pozitif bir korelasyona sahip olduğu görülmüştür.

5-[¹²³I]iyodonikotinamitle sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (Bergström et al. 1993), radyo işaretli bileşimin 30. Dakikada % 8,8 beyine gittiğini ve daha sonraki sürede beyindeki tulumunun azaldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda maddenin en yüksek konsantrasyon değerinin % 0,1 olduğu ve beyine 15. Dakikada ulaştığını ve tutulumunun zamanla azaldığı görülmüştür.

Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, 2-ANaın yüksen bir verimle ¹³¹I ile işaretlendiği, diğer organlara göre yüksek miktarda mide, böbrek, pankreas, akciğer ve prostatta tutulduğu, serum ve serum fizyolojikte dört saat boyunca kararlı olduğu bulunmuştur.

Teşekkür

Çalışmada kullanılan radyoaktif ¹³¹I sağlayan Ege Üniversitesi Nükleer Tıp ABD'na, gerekli katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsüne ve maddi katkılarından dolayı Afyon Kocatepe Üniversitesi, Kimya Bölümüne teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Babich, J.W., Fischman, A.J., 1995. Effect of "Co-ligand" on the Biodistribution of 99mTc-Labeled Hydrazino Nicotinic Acid Derivatized Chemotactic Peptides. *Nuclear Medicine and Biology*, **22**, 25–30.
- Bechgaard, H., and Jespersen, S., 1977. Gastrointestinal absorption of niacin in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**, 871-872.
- Bergström, K.A., Lötjönen, S., Kuikka, J. T., Penttilä, P., Mussalo, H., Hiltunen, J., Länsimies, E., 1993. Synthesis of 5-[123I]iodonicotinamide and biodistribution in rat. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **33(7)**, 593–599.
- Boerman, O.C., Dams, Eth.M., Oyen, W.J.G., Corstens, F.H.M., Storm, G., 2001. Radiopharmaceuticals for scintigraphic imaging of infection and inflammation. *Inflammation Research*, **50**, 55–64.
- Brown, J.M., Lemmon, M.J., Horsman, M.R., Lee, W.W., 1991. Structure–activity relationships for tumour radiosensitization by analogues of nicotinamide and benzamide. *International Journal Radiation Biology*, **59**, 739–748.
- Bruckert, E., Labreuche, J., Amarenco, P., 2010. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* **210 (2)**, 353–61.
- Carlson, L.A., Oro, L., Ostman, J., 1968. Effect of a single dose of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia. *Acta Medica Scandinavica*, **183**, 457-465.
- Cindas, A., Gökce-Kutsal, Y., Kirtli, P.Ö., Caner, B., 2001, Scintigraphic evaluation of synovial inflammation in rheumatoid arthritis with Technetium 99m-labelled human polyclonal immunoglobulin G. *Rheumatology International*, **20**, 71–77.
- Cox, M., Lehninger, A.L., Nelson, D.R., 2000. Lehninger principles of biochemistry. Worth Publishers, New York.
- De Bois, M.H., Pauwels, E.K., Breedveld, F.C., 1996, New agents for scintigraphy in rheumatoid arthritis. *European Journal of Nuclear Medicine*, **23**, 1339–1346.
- Decristoforo, C., Mather, S.J., 1999. Technetium-99m Somatostatin Analogues: Effect of Labelling Methods and Peptide Sequence. *European Journal of Nuclear Medicine*, **26**, 869–876.
- Gass, J.D., 1973. Nicotinic Acid Maculopathy. *American Journal of Ophthalmology*, **76**, 500-510.
- Girgis A.S., Hosni, H.M., Barsoum, F.F., 2006. Novel synthesis of nicotinamide derivatives of cytotoxic properties. *Bioorganic Medical Chemistry*, **14**, 4466–4476.
- Goodman, L. S., A., 1975. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan. New York.
- Hankes, L.V., 1984. Handbook of Vitamins. Dekker, New York.
- Hnatowich, D.J., Winnard, P.Jr., Virzi, F., Fogarsi, M., Sano, T., Smith, C.L., Cantor, C.L., Rusckowski, M., 1995. Technetium-99m Labeling of DNA. *Journal of Nuclear Medicine*, **36**, 2306–2314.
- Jacob, R. A., Swendseid, M. E., McKee, R. W., Fu, C. S., Clemens, R. A., 1989. Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: urinary and blood levels of niacin metabolites. *The Journal of Nutrition*, **119**, 591-598.
- Jurisson, S., Berning, D., Jia, W., Ma, D., 1993. Coordination Compounds in Nuclear Medicine. *Chemistry Review*, **93**, 1137–1156.
- Karczmarczyk, U., Markiewicz, A., Mikołajczak, R., Lisiak, E., Bilski, M., Pietrzykowski, J., Michalik, J., 2004. (99m)Tc human IgG radiolabelled by HYNIC, Biodistribution and scintigraphy of experimentally induced inflammatory lesions in animal model. *Nuclear Medicine Review. Central and Eastern Europe*, **7(2)**, 107-12.
- Katzung, B.G., 2006. Basic and clinical pharmacology. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.
- Liu, X., Pham T. Q., Berghofer, P., Chapman, J., Greguric, I., Mitchell, P., Mattner, F., Loc'h, C., Katsifis, A., 2008. Synthesis and evaluation of novel radioiodinated nicotinamides for malignant melanoma. *Nuclear Medicine and Biology*, **35**, 769–781.
- McGovern M.E., 2005. Taking aim at HDL-C, Raising levels to reduce cardiovascular risk. *Postgraduate Medicine*, **117 (4)**, 29–30.

- Pero, R.W., Axelsson, B., Siemann, D., Chaplin, D., Dougherty, G., 1999. Newly discovered anti-inflammatory properties of the benzamides and nicotinamides. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **193**, 119–25.
- Pitsavas, S., Andreou, C., Bascialla, F., Bozikas, VP., Karavatos, A., 2004. Pellagra encephalopathy following B-complex vitamin treatment without niacin. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, **34 (1)**, 91–95.
- Ravi, P., Gandotra, S., Singh, L.K., Das, B., Lakra, A., 2008. Rapid resolution of delusional parasitosis in pellagra with niacin augmentation therapy. *General Hospital Psychiatry*, **30 (6)**, 581–584.
- Rennen, H.J.J.M., Makarewicz, J., Oyen, W.J.G., Laverman, P., Corstens, F.H.M., Boerman, O.C., 2001. Imaging infection/inflammation in the new millennium. *European Journal of Nuclear Medicine*, **28**, 243–251.