

Yağ Asitlerinin ^{123}I ve ^{131}I ile İşaretlenmesi ve Nükleer Tıp'da Kalp Görüntülemesinde Kullanılması

Erkan ÜNLENEN*, A. Yekta ÖZER**

Yağ Asitlerinin ^{123}I ve ^{131}I ile İşaretlenmesi ve Nükleer Tıp'da Kalp Görüntülemesinde Kullanılması

Özet : ^{123}I veya ^{131}I ile işaretlenmiş yağ asitleri, nükleer tıpta kalp görüntülemesinde kullanılan $^{201}\text{TlCl}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrafosmin ve diğer radyofarmasötiklere alternatif radyofarmasötiklerdir. Yağ asitlerinin kalp görüntülemesinde kullanılması amacı ile yapılan ilk çalışmalarda yağ asitlerinin iyot radyonüklidi ile işaretlenmesi ile orjinal molekülün yapısının değişmesi, ana bileşikten daha düşük biyolojik aktiviteye sahip işaretli yağ asitlerinin meydana gelmesi ile sonuçlanmış ve sintigrafik görüntülemesinde bir dezavantaj oluşturmuştur. Günümüzde bu sorun uzun zincirli ve dallanmış yağ asitlerinin iyot radyonüklidi ile işaretlenmesi ile çözülmüştür. İşaretlenmiş yağ asitlerinin miyokard dokusunda uzun süre tutulumu, tutulumdaki etkinliği ve koroner hastalıklar kadar kardiyomiopati miyokardiyum hastalarının metabolik değişimlerinin saptanmasında kullanılabilir olması bir avantaj oluşturmaktadır. Bu derlemede yağ asitlerinin radyoaktif olarak işaretlenmeleri ve kalp görüntülemesinde kullanılmaları ile ilgili çalışmalar değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: İşaretli yağ asitleri, kalp görüntülemesi, ^{123}I , ^{131}I radyoaktif, kardiyak metabolizma.

^{123}I and ^{131}I Labeling of Fatty Acids and Application in Nuclear Medicine for Heart Imaging

Summary : ^{123}I or ^{131}I labeled fatty acids are alternative radiopharmaceuticals for $^{201}\text{TlCl}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin and the other radiopharmaceuticals which are used in heart imaging. The early studies related to heart imaging using fatty acids caused changes in original molecular structure and resulted in labeled fatty acids which had lower biological activity. Thus, it was not desirable for scintigraphic imaging purposes. Currently, this problem has been solved by using radio-iodine labeled long chain branched fatty acids. The advantages of using labeled fatty acids are long retention time in myocardium tissue, retention efficiency and prognosis of metabolic changes in cardiomyopathy diseases as well as coronary diseases. In this paper, the labeling with radioiodine of fatty acids and use in heart imaging studies are evaluated.

Key words: labeled fatty acids, heart imaging, ^{123}I , ^{131}I radio-iodine, cardiac metabolism.

Geliş Tarihi : 2.10.1996

Kabul Tarihi : 13.1.1999

Giriş

Günümüzde Nükleer Tıp, çeşitli hastalıkların özellikle teşhisinde büyük bir önem kazanmıştır. Nükleer Tıp'ta kullanılan radyofarmasötiklerin çoğu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile işaretli preparatlardır. İyot ile işaretliler ikinci sırayı almaktadır. Çeşitli hastalıklar arasında kalp ve böbrek problemleri önemli yer tutmaktadır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA gibi

böbrek radyofarmasötikleri, böbrekteki çeşitli fonksiyonel ve patolojik durumların teşhisinde kullanıldığı gibi $^{201}\text{TlCl}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrafosmin radyofarmasötikleri de kalp hastalıklarının teşhisinde kullanılmaktadır. Daha önceki derleme yayınumuzda böbrek görüntülemesinde kullanılan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA'dan söz edildiğinden¹, bu derleme makalede, radyoaktif iyotla işaretleme metodları ve yağ asitlerinin iyotla işaretlenerek kalp gö-

* Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 06510, Beşevler, Ankara.

** Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara.

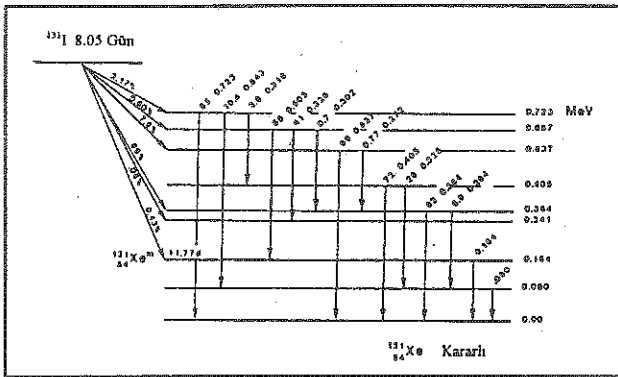
° Correspondence

rüntülemelerde kullanımı üzerinde yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir.

İyot ile işaretleme tıbbi ve biyolojik bileşiklerin işaretlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Radyoaktif iyotlar ile işaretleme çalışmaları tüm radyofarmasötik işaretlemelerinin yaklaşık % 15'ini oluşturur. İyotun atom numarası 53 olup en dayanıklı izotopu ^{127}I dir.

Radyoaktif iyotların radyoaktif bozunma (decay) şemalarından yarı ömürlerini ve uyarılmış durumlarının enerjisini bulmak mümkündür. Radyoaktif iyotların y ışını miktarlarının tayini için talyum ile aktive edilmiş sodyum iyodür kristali (Na (TI)) kullanılmaktadır. Bu derlemede bütün radyoaktif iyotlara sadece yağ asitlerinin radyoaktif iyotlamasında en çok kullanılan ^{131}I ve ^{123}I ile ilgili bilgiler verilmiştir^{2,3}.

^{131}I izotopunu, 8 günlük yarı ömrü ve 364 Kev fotonları nedeniyle, özellikle *in vivo* klinik çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, β^- radyasyonu yaydığından hastaya ^{131}I den daha çok radyasyon dozu verir (Şekil 1).

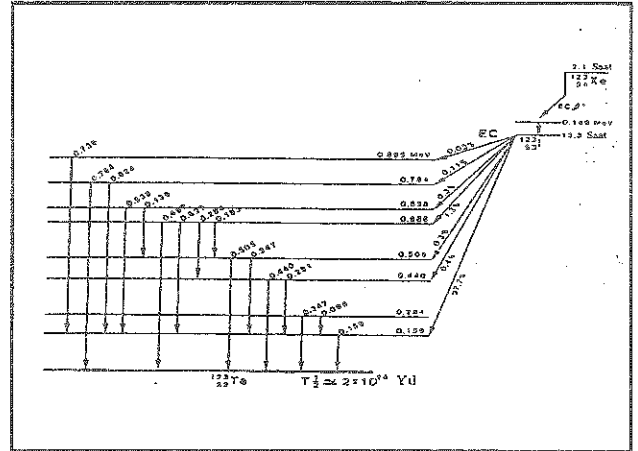


Şekil 1: ^{131}I Radyoaktif Bozunma Şeması3.

Tüm iyot izotopları içinde in vivo diyagnostik prosedüre en uygun, yarı ömrü (13.2 saat) ve foton enerjisi (159 Kev) olan ^{123}I tür. Çünkü hastaya düşük radyasyon dozu verir. Ancak, siklotrondan üretilen izotopdur ve bu nedenle pahalıdır (Şekil 2).

Yağ Asitlerinin Radyoaktif İyotla İşaretlenmesi:

Yağ asitlerinin radyoaktif iyotla işaretlenmesinde,



Şekil 2: ^{123}I Radyoaktif Bozunma Şeması³.

proteinlerin radyoaktif iyot ile işaretleme metotlarına benzer metotlar kullanılmaktadır.

Oleik, linoleik ve linolenik asit ile yapılan çalışmalarında, bu asitler dietileter çözeltisinde iyot monoklorür katılma reaksiyonu ile radyoiyotlanır. Bu metotta elementel radyoiyodür , 2.5 ml lik bir flaskonda istenen miktarda taşıyıcısız radyoiyodun 0.2 ml, 0.1 mg KI ve 0.2 mg $KClO_3$ içeren çözeltisi ve 40 μ l 2N H_2SO_4 katılması ile meydana getirilir. Sıvı fazda iyot rengi kalmayacak şekilde 0.5 ml dietileter çözeltisi içine radyoiyodür ekstre edilir. Eter tabakası ve az miktardaki sulu faz, eter-su bileşim yerinin hemen altına uzatılmış bir şırınga iğnesi kullanılarak çekilir. Çekilmiş olan sıvılar dehidrate edici kartuş sisteminden geçirilerek ortamdan su uzaklaştırılır. Radyoiyodür içeren kuru eter faz bir tüpte toplanır. Radyoiyodür, iyodun rengi kayboluncaya kadar damla damla Cl_2 katılması ile doyurularak ICl_2 'a çevrilir. Daha sonra 10 mg yağ asidinin tamamı eklenir ve reaksiyon 2 ila 4 saat içinde bir balon joje içinde yağ asidinin doğal yapısına bağlanma işlemi tamamlanır . Radyoiyodinasyon, K(ve $Na_2S_2O_3$ ün her biri 50 mg içeren sulu çözeltisinin 1 ml sinin katılması ile sonlandırılır^{4,5}.

Radyoiyotlanmış 16-iyodo-9-hekzadekanoik asit, 11-iyodo undekanoik asit ve 6-iyodo hekzadekanoik asit ise, aseton çözeltisinde radyoiyodür ile uygun bromokarboksilik asitler kullanılarak bromürün interhalojen olarak yer değiştirilmesi ile hazırlanır⁶. Bunun için 10 mg uygun bromokarboksilik asit 25 ml bir flakonda 10 ml aseton içinde çözülür. İstenen

miktarda küçük bir hacimde radyoiyodür ilave edilir ve kaynatma işlemi yapılarak reaksiyon başlatılır. Sonuçta radyoiyotlanmış yağ asiti ürünü elde edilir. İşaretli ürünler n-heptan:dietileter:asetik asit (320:80:1) solvan sistemi kullanarak seluloz asetatı ince tabaka kromatografisi ile kalite kontrolüne tabi tutulur. Serbest iyot $R_f=0.0$ gözlenirken, yağ asiti için R_f değerleri 0.8 ila 0.9 arasındadır. Verim % 75 ila % 85 arasındadır ve 24 saat stabil kalmaktadır. İşaretleme işleminde geçen süre 5 saati bulmaktadır. Bütün bu geçen zamanı azaltmak için çözücünün kaynama noktası üzerinde bir sıcaklıkta çalışılması önerilmektedir. Bu 3 ml lik ampuller kapatılarak ve 120 dereceye kadar ısıtıldığında işaretleme işlemi hızlanmaktadır. ^{131}I -16-iyodo-9-hekzadekanoik asit bu hızlı metot ile % 90 verimle başarılmakta fakat ürünün uzun ısıtma sonucu termal ayrışması nedeniyle az miktarda verim elde edilmektedir. Yağ asitinin saflaştırması ise Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi (HPLC) kullanılarak yapılmaktadır. Bunun için sabit faz LiChrosorb ters faz (RP) 18 kolon ve hareketli faz olarak etanol:su:asetik asit karışımı (83.5:16.5:0.1) akış hızı 2.5 mL.dak^{-1} olacak şekilde kullanılmıştır⁶.

İşaretli yağ asitlerin in vitro ve in vivo şartlarda hidrolize olma durumları araştırıldığında sadece 16-iyodo-9-hekzadekanoik asit, 48 saatlik periyot içinde sulu çözeltide makul biçimde kararlıdır. 6-iyodoundekanoik asit, 11-iyodoundekanoik asit ve ω -iyodokarboksilik asit % 6 lık serum albuminde inorganik iyodun hidrolitik ayrışması nedeniyle in vivo olarak kararsızdır ve görüntüleme için uygun değildir. Çünkü yağ asidi hızlı metabolize olmaktadır. Rutin hazırlamalar için % 6 lık HSA çözeltisi içinde spesifik aktivitesi $0.6 - 1.2 \text{ mCi.mg}^{-1}$ olan $20 \text{ mCi } ^{131}\text{I}$ ile 10 mg yağ asidi işaretlenerek kolaylıkla elde edilir. Benzer şekilde ^{123}I da aynı yöntemle işaretlemede kullanılabilir⁷.

ω -(p- ^{123}I -fenil)-pentadekanoikasit'in (^{123}I -IPPA) işaretleme işleminde ise, ^{123}I -IPPA, içinde derişik sülfürik asit ve sodyum nitrit ve asetik asit çözeltisi bulunan ortamda 15-fenil-pentadekanoik asitin elektrofilik iyodinasyonu ile sentezlenmektedir. Elde edilen ürünün para ve orto izomerleri HPLC kullanılarak ayrılabilir. Ürünün elde edilmesindeki en büyük zorluk, soğuk iyodofenil yağ asidinin elde

edilmesidir. Ürün içerisindeki serbest radyoiyot ise anyon değiştirici reçine ile uzaklaştırılır. Radyokimyasal saflık ince tabaka kromatografisi yapılarak saptanır. Ürünün radyokimyasal saflığı % 95 civarındadır⁸.

15-[(^{123}I) p-iyodofenil]-3,3 dimetil pentadekanoik asit (^{123}I -DM(PP) ve 15-(p-iodofenil)-3-R,S-metilpentadekanoik asit (^{131}I -BMIPP)'nin iyot ile işaretleme işleminde, asetik asit ve CuSO_4 katalizörü varlığında izotop yer değiştirme reaksiyonu kullanılarak işaretleme işlemi yapılmaktadır. Elde edilen ürünün radyokimyasal saflığı İnce tabaka kromatografisi ile % 95 olarak belirlenmiştir. Ürünün solvent ekstraksiyon ile saflaştırılması ile bu verim % 100'e kadar çıkmakta ve $0.22 \mu\text{m}$ çapında gözeneğe sahip por'dan geçirilerek sterilize edilmektedir⁹.

Yağ Metabolizması ve Yağ Asitlerinin Kalpte Tutulum Mekanizması

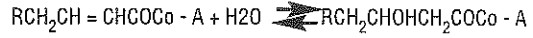
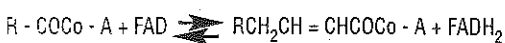
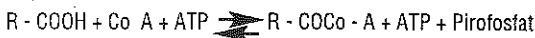
Organizmada birçok değişik lipidler bulunmaktadır. Bunlar trigliseritler, fosfolipitler, kolestrol ve daha az önem taşıyan diğer lipidlerdir. Kimyasal yönden gerek fosfolipitlerin gerek trigliseritlerin esas kısmını yağ asitleri teşkil eder. Bunlar basit uzun zincirli hidrokarbon organik asitlerdir. Trigliseritler, değişik metabolik prosesler için enerji sağlamak amacıyla kullanılırlar ve bu görevi karbondhidratlarla eşit şekilde paylaşırlar. Trigliseritlerin temel yapısında yağ asidi, bir molekül gliserin ile birleşmiştir. İnsan vücudundaki en sık rastlanan yağ asitleri 18 karbon zincirli hidrojen atomlarıyla tamamen doymuş stearik asit, zincir ortasında çift bağa sahip oleik asit ve 16 karbonlu tamamen doymuş palmitik asittir¹⁰.

Oral olarak alınan trigliseritlerin çoğunluğu sindirim kanalında gliserin ve yağ asitlerine ayrışır. Barsak epitel hücrelerinden geçerken bunların yeni trigliserit molekülleri şeklinde sentezleri yapılır. Birbirleri ile birleşerek lenfe döküldüklerinde $0.5 \mu\text{m}$ çapında küçük yağ damlacıkları halini alan bu trigliseritlere şilomikron adı verilir. Şilomikronların büyük bir kısmı yağ dokusu kapillerinden geçerken tutulurlar. Yağ hücrelerinin zarlarında bol miktarda bulunan lipoproteinlipaz enzimi trigliseritlerin yağ

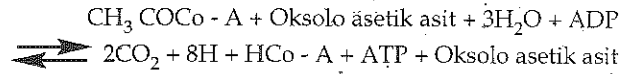
asitlerine ve gliserine hidrolizini sağlar. Yağ asitleri hücre zarlarını kolayca geçebildiklerinden derhal yağ hücrelerine difüze olurlar. Hücre içerisinde yağ asitleri metabolik yollardan meydana gelen gliserin ile tekrar birleşerek trigliserit sentezine girerler.

Lipaz aynı zamanda fosfolipitlerin de hidrolizine yol açarak yine yağ asitlerinin açığa çıkmasını ve aynı şekilde yağ hücrelerinde depolanmasını sağlar. Besin aldıktan sonra kanda insülin düzeyi artar ve bu da yağ depolanmasını artırır. İnsülinin önemli iki etkisi vardır. Birincisi lipazı aktive eder ve yağ depolanmasını sağlar ve ikincisi ise α -gliserofosfataz temin eder ve yeni oluşan trigliseritlerin gliserine parçalanmasını sağlar. Yağ hücrelerinde depolanan yağa vücudun başka bir yerinde enerji amacı ile gereksinim olduğunda, bu taşıma tümüyle yağ asitleri şeklinde olur. Bunun için trigliseritler tekrar yağ asitleri ve gliserine hidrolize olurlar. Yağ hücrelerini terk ettikten sonra yağ asitleri plazmada kuvvetle iyonize olur ve hemen plazma proteinlerinin albumin fraksiyonu ile birleşir. Bu şekilde proteine bağlanmış yağ asitlerine, gliserin, kolesterol veya diğer maddeleri esterleşmemiş yağ asitlerinden ayırmak için, serbest yağ asidi (FFA) adı verilir. Hücre enerjisi için yağ kullanımının arttığı her durumda kanda FFA konsantrasyonu artar^{11,12}.

Trigliseritlerin enerji için kullanılmalarının ilk basamağını hidroliz teşkil eder. Hidroliz sonucu açığa çıkan yağ asitleri ve gliserin aktif dokulara taşınarak enerji vermek üzere oksitlenirler. Yağ asitlerinin parçalanma ve oksitlenmesi yalnızca mitokondrilerde oluşur. Bu nedenle yağ asitlerinin kullanımındaki ilk kademe bunların mitokondriye taşınmasıdır. Taşınma enzim ile katalizlenen bir olaydır ve karnitin bu olayda taşıyıcı rolü alır. Yağ asitleri mitokondriye girince karnitinden ayrılarak oksitlenirler. Mitokondrilerdeki yağ asitleri asetil koenzim-A (asetil Co-A) şeklinde iki karbon atomlu moleküllere parçalanırlar. Yağ asitlerinin β -oksidasyonu adı verilen bu olayın kademeleri şu şekildedir:



Bundan sonra asetil Co-A sitrik asit siklusuna girer; burada ilk önce oksalik asitle birleşip sitrik asite çevrilir ve bundan sonra karbondioksit ve hidrojen atomlarına parçalanır. Hidrojen atomları hücre içi oksidatif enzimler aracılığı ile oksitlenirler :



Sonuçta bir molekül stearik asitin tam oksidasyonu toplam 146 molekül ATP oluşturur^{10,11}.

Yapılan bir çalışmada yağ asitlerinin oral yağ alımı ve açlık durumlarında insan kan plazmasında oluşan değişiklikleri belirlemek için, oral yağ alımı sonrası, 2 saatlik ara ile 8 saat içinde alınan kan plazması örneklerinde yağ asitleri konsantrasyonlarının zamana karşı değişimleri incelenmiştir. Daha sonra benzer şekilde 12 denek üzerinde 18 ila 22 saat aç kalmış kişilerde bu deney tekrarlandığında aynı peyriyot içerisinde alınan sonuçlar, oral yağ alımı sonrası elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmış ve yağ asiti konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuç dolaşımdaki yağ asitinin kaynağının yağ dokuları olduğunu göstermektedir. Dolaşımdaki esterleşmemiş yağ asitleri konsantrasyonu, dokularda lokalize lipoproteinlipaz aktivitesinin katabolizması için genel dolaşıma salınan lipiti doğrudan yansıtmaktadır. Karbonhidrat alımı ile dolaşımdaki yağ asitleri miktarı düşerken, epinefrin injeksiyonu ile bu miktar artmaktadır. Bu durum kandaki lipit fraksiyonu ile ilişkili esterleşmemiş yağ asitlerinin oksidatif metabolizması için dokulardaki yağların kaynak olarak kullanıldığını göstermektedir¹².

Lipitler enerji metabolizması ve biyolojik yapı üzerinde önemli rol oynamaktadır. Yağ asitlerinin uzun zincirli olanları kalp kasındaki oksidatif metabolizma için önemli bir yakıt olarak davranmaktadır. Kalbin enerji gereksiniminin çoğu fizyolojik şartlar altında serbest yağ asitlerin

oksidasyonundan türetilmektedir. Serbest yağ asitleri gerekli enerjinin % 65-85'ini karşılamaktadır. Plazmada bulunan serbest yağ asitleri albumine bağlanmakta ve kandaki konsantrasyonun artması kalp tarafından alımını etkilemektedir. Albumin ve yağ asitleri oranı ve miyokardiyal duyarlılık yağ asitinin zincir uzunluğuna ve konsantrasyonuna bağlıdır. Yağ asitlerinin oksidasyonu miyokardiyal iskemi durumunda azalmış ya da durmuştur. Bu durumda gerekli enerji anaerobik glikozdan üretilmektedir. Bunun yanı sıra miyokardiyumda laktik asit, piruvik asit ve ketonları içeren diğer alt gruplar bulunmaktadır. Normal durumlarda bu grupların konsantrasyonu düşüktür ve enerji üretimine katkıları önemli değildir. Bununla birlikte plazmada bulunan laktatlar eksersiz nedeni ile kalbin enerjiye gereksinimi olduğunda kalp tarafından tercih edilen bir yakıt haline gelmektedir¹³.

Plazma içinde albumine bağlı olarak dağılmış olan serbest yağ asitleri pasif difüzyon ile hücre zarını geçerler. Daha sonra ya tekrar geri difüze olur ya da asetil CoA sentezi ile aktive olurlar. Bir diğer durumda serbest yağ asitleri kutuplaşır ve hücre içi yağ havuzuna dahil olurlar. Bu yağ asitlerinin hücre içine alımından sonra küçük bir kısmı okside olur. Uzun zincirli yağ asitleri miyokardiyum için önemli enerji kaynağıdır ve kalp tarafından kandan absorbe edilir. Molekül kılcal damarlara girer, doku boşluklarından enine geçer ve kas dokusu hücre membranı tarafından alınır. Yağ asitleri, β -oksidasyonu sonucu enzimler ile mitokondiriye yerleşir. Yapılan çalışmalar iyodo yağ asitlerinin zincir uzunluğunun hem miyokardiyal alımını hem de radyoaktivitenin miyokardiyumda kalış süresini etkilediğini göstermiştir. 17 karbonludan kısa zincire sahip olan yağ asitlerinin miyokardiyumda kalış süreleri kısa olduğu, buna karşın zincir uzunluğu 20-22 arasında olanların miyokardiyumda trigliserit halinde depolanma ve kalış süresinin uzamakta olduğu saptanmıştır^{13,14}.

Radyoaktif İyot ile İşaretli Yağ Asitlerinin Kalp Görüntülemeye Kullanılması:

Yağ asitlerinin işaretleme çalışmaları, ilk kez iyot monoklorür metodu kullanılarak oleik asit çift bağının doyurulması ile iyotlanarak yapılmış ve kal-

bin görüntülenmesinde uygulanmıştır. Bu çalışmada uzun zincirli yağ asitlerinin kalp kasının oksidatif metabolizması için önemli bir yakıt olduğu ve bireysel izole perfüze rat kalbinde ¹⁴C bağlı yağ asiti metabolizma çalışmaları ile bu maddenin kalp tarafından alınarak CO₂ ve doku yağına dönüştürüldüğü gösterilmiştir. Perfüzyon sırasında yağ asitlerinin doku yağı olarak depolanması glikoz ve insülin veya pirüvat varlığında artmış, ince tabaka kromatografi yöntemi kullanılarak doku yağlarının ayrılması sonucu, işaretlenen yağ asitlerinin öncelikle trigliserit ve fosfolipit yapısına katıldığı gösterilmiştir. İşaretleme çalışmalarında; ¹³¹I ile işaretli yağ asitlerinin düşük spesifik aktivitesi ve zayıf görüntü kalitesinden dolayı kullanılmasının sınırlı olduğu bildirilmiştir¹⁵.

Radyoaktif olmuş yağ asitinin (RIFA) dolaşımdaki klerens hızı yaklaşık 1-1.5 dakika yarı ömründedir. Bu kalp görüntülemesinde bir dezavantajdır. RIFA ile birlikte insülin ve glikoz infüzyonu yapıldığında RIFA, kalp ve diğer organlardaki oksidasyonu azaltarak ve miyokardiyal trigliserit olarak depolanmasını artırmak sureti ile kalp kasında radyoaktivite oranını yükseltmiştir. RIFA yerine sodyum iyodür kullanıldığında ise kardiyak yoğunluk sınırlarının atrium ve büyük damarlarda bulunduğu ve radyoaktivitenin genelde kalp boşlukları içindeki kana bağlı olduğu gözlenmiştir^{13,15}.

¹²³I-FFA ile yapılan diğer bir çalışmada ise iskemi durumunda; ¹¹C-palmitat ve terminal grup radyoiodine edilmiş yağ asiti, miyokardiyal yağ asit metabolizma bölgesi için değerlendirilmiştir. Radyoaktivitenin azalan tutulumu ve iskemik miyokardiyumdan temizlenen aktivitelerin gecikmesi ¹¹C ve ¹²³I işaretli bileşikler ile rapor edilmiştir. Serbest yağ asitinin kalp tarafından alımına ilişkin in vivo ve in vitro çalışmalarda, FFA tutulumunun dolaşımdaki FFA konsantrasyonuna ve yağ asitinin molekül yapısına bağlı olduğu saptanmıştır. Farklı işaretli yağ asitleri, miyokard tarafından farklı ekstre edilmektedir ve ¹¹C içeren moleküllerden daha düşük tutulum göstermektedir. Bu farklılığın, işaretleme işlemi ile orjinal molekülün yapısının değişimi ve ana bileşikten daha düşük biyolojik aktiviteye sahip işaretli yağ asitlerinin meydana gelmesi ile olmaktadır¹⁶.

Alternatif olarak doğal yağ asitlerinin benzer molekülleri işaretlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla oleik, linoleik ve linolenik asitler ^{131}I ve ^{123}I ile işaretlenmiş ve miyokardiyum tarafından tutulum yeterlilikleri araştırılmıştır. Radyoiyotlanmış yağ asitlerinin hayvanlarda ve insanlarda kalp görüntülemesinde kullanımı konusunda yapılan çalışmalarda, ^{131}I -oleik asitin düşük spesifik aktivitesi nedeniyle, sintigrafik çalışmalarda yetersizliğinden dolayı daha yüksek spesifik aktiviteli bileşiklerin miyokardiyum için görüntüleme radyofarmasötikleri olarak kullanılması önerilmiştir. Bu amaçla radyoiyotlanmış oleik, linoleik ve linolenik asitlerin geliştirilmesi ile terminal bromun iyot ile yer değiştirmesi metodu kullanılarak 6-bromoheksanoik, 11-bromoundekanoik asit ve 16-bromo-9-hekzadekenoik asitler (IHDA) radyoiyotlanmış ve kalp görüntülemedeki yeterlilikleri mukayese edilmiştir. Hayvan çalışmalarında miyokardiyumda 16- (^{123}I) -iyodo-9-hekzadekenoik asitin yüksek spesifik aktiviteye sahip olduğu bulunmuş ve oleik, linoleik ve linolenik asitlerden daha uygun olduğu belirtilmiştir. İyodo yağ asitler miyokardiyal hücreler tarafından alınmakta, alt grup olarak mitokondriye girmekte ve deiyodinasyon olmadan iyodu bırakarak okside olmaktadır. İyodo yağ asitleri metabolizmasındaki değişiklikler, perfüzyonda glikoz konsantrasyonunun ardışık değişikliği ile miyokardiyal aktivite akımını belirlemektedir. Perfüzyonda glikoz konsantrasyonunun değişiminin, sıvı ve organik fazlar arasındaki hücresel aktivite dağılımında ve alt grup aktivitesinde değişime yol açtığı bildirilmiştir^{4, 5,13,17}.

İşaretli yağ asitlerinin, miyokardiyal görüntüleme radyofarmasötikleri olarak kullanımı üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, iyodine edilmiş uzun zincirli yağ asitleri geliştirilmiştir. Hekzadekenoik asit ve heptadekenoik asit gibi bileşikler tek foton yayan radyoizotoplar ile sentezlenmiş ve yağ asitlerinin zincir uzunluğunun değiştirilmesi, metilasyon derecesi veya telleryum gibi metalik hetero atomların birleştirilmesi ile miyokardiyal tutulum veya metabolizma üzerindeki değişiklikleri incelenmiştir. Yapılan çalışma ile infarkt bölgede ve çeşitli metabolik durumlarda farklı davranışların gözlenmesi, miyokardiyal görüntülemede işaretlenmiş bu yağ

asitlerinin kalp görüntülemede kullanılabilir olduğu gözlenmiştir⁷.

Radyoiyodine edilmiş yağ asitleri geçmişte ^{131}I 'in sınırlı kullanımı, yarı ömrünün uzun oluşu, hastaya yüksek radyasyon etkisi ve sintigrafide gama kameralar tarafından zayıf olarak görüntülenmesinden dolayı çok fazla tercih edilmemektedir. Günümüzde ^{123}I 'ün kullanılması bu dezavantajları ortadan kaldırmıştır. ^{123}I ile işaretli yağ asitlerinin kullanılması ile ortaya çıkan sonuçlar pozitron yayan diğer radyofarmasötiklerle karşılaştırıldığında bir takım avantaja sahip olduğunu ortaya koymuştur. Kullanılan radyoiyot normal günümüzün gama kameraları tarafından izlenebilmekte ve nükleer tıp'da günlük çalışmalarda kullanılabilmektedir. ^{123}I 'ün ideal görüntüleme ajanı olmasının nedeni sahip olduğu yarı ömrü, yaydığı gama enerjisinin uygun oluşu gibi fiziksel özellikleri ve yağ asitlerinin işaretlenmesinde kullanılabilir olmasıdır^{3,18}.

Önceki çalışmaları takip eden daha sonraki çalışmalarda Muchulla ve ark. 16- (^{123}I) -iyodo-9-hekzadekenoik asitin (IHDA) zemin seviyesi aktivitesinin yüksek olması nedeniyle bu bileşiği geliştirerek ve fenil gruplarına radyoiyodu bağlayarak daha kararlı ω -(p-iyodofenil)-pentadekenoik Asit (^{123}I -IPPA) radyofarmasötüğünü sentezlemişlerdir. ^{123}I -IPPA aynı ^{11}C -palmitat'a benzer davranış göstermektedir¹⁹.

^{123}I -IPPA hücre zarını pasif difüzyonla geçmektedir. ^{201}Tl ile karşılaştırıldığında kalpten atılımı ^{201}Tl den daha az bulunmuştur. Enjekte edilen dozun % 4-5'i miyokardiyumda lokalize olmaktadır. Daha sonra ekspanansiyel olarak kalpten atılmakta ve istirahat durumundaki seviyeye gelmektedir. Bu β -oksidasyonu işlemini 4 dakikada tamamlamaktadır. Geri kalan alt gruplar yağ havuzunda daha yavaş bir şekilde dönüşümlere girmektedir. Dolaşımda bulunan yağ asitleri ise böbreklerden hızlıca atılmaktadır. Böbreklerden bu hızlı atılım ile kandan radyoaktivitenin hızlıca azalmasına neden olur. Bu şekilde kalbin kana göre radyoaktivite oranı yükselir. ^{123}I -IPPA, IHDA ile mukayese edildiğinde, birbirlerine çok benzemekle birlikte ^{123}I -IPPA'nın IHDA ya göre miyokardiyal

atılımı daha yavaştır. ^{123}I -IPPA'nın günümüzde kullanılan diğer radyofarmasötiklere göre bazı avantajları vardır. ^{201}Tl ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Metoksiizobütiizonitril ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MİBİ) ye göre hasta daha az radyasyon dozuna maruz kalmaktadır. Maksimum eksersiziz gerçekteştiremeyen hastalarda dinlenme halinde kullanılabilirdi için yüksek risk grubundaki hastalarda tanıda kullanılabilir. ^{123}I -IPPA, yalancı pozitif durumunu diğer radyofarmasötiklere göre daha az sayıda vermektedir. Koroner arterin kompleks yapısından bağımsız oluşu ile iskemi bölgelerinde tanının bağımsız olmasını sağlamaktadır. Hücre metabolik hasarlar ile kardiyomiyopati ve sistemik miyopatiler gibi hastalıkların değerlendirilmesinde etkili olmaktadır. Sonuçta metabolik görüntüleme yağ asitleri oksidasyonunun oksijen kaynağına bağlı olması nedeniyle Koroner Arter Hastalıklarını (CAD) belirlemede diğer yöntemlerden daha duyarlı olmaktadır^{13,19}.

Bu radyofarmasötiklerin miyokardiyal kinetiklerinin değerlendirilmesinde, miyokardiyum tarafından serbest radyoyodun açığa çıkması ve hepatik β -oksidasyon ile meydana gelen kontrast nedeni ile görüntülemenin kalitesi bozulmaktadır. Serbest ^{123}I aktivitesi miyokardiyal hücrelere spesifik olarak bağlanmamakta fakat iyotla işaretli yağ asitlerinin serbest radyoyot bırakmaksızın metabolize olmaları istenmektedir. Miyokardiyumda kalış zamanının uzatılması, miyokard alanının görüntülenme süresini de uzatmaktadır. Zincir uzunluğu 19'un üzerine çıktığında radyoaktivitenin kalış süresi uzadığından, görüntülemeye daha uygun hale gelmektedir²⁰.

Gaz-likit kromatografisi ve kütle spektrometre sonuçları kalp trigliseritlerinin % 73'ünü ^{123}I -IPPA'nın içerdiğini, kalpte esterleşmemiş ^{123}I -IPPA'nın ise çok düşük miktarlarda bulunduğunu göstermiştir. Kütle spektrometrik belirleme, perfüze rat kalbi lipidlerindeki ^{123}I -IPPA bağlı dağılımını ortaya koymuş ve radyoaktivite ölçümleri ile ^{123}I -IPPA'nın ^{123}I radyoaktivitesinin bu yağ asiti ile bağlanıp bağlanmadığını göstermiştir⁸. ^{123}I -IPPA ile albümine bağlı yağ asitleri veya trigliseritlerle birleşmiş hidrofobik lipoproteinler kan ile kalbe taşınmaktadır. Trigliseritler endotelial hücrelerin yüzeyinde hid-

rolize olmakta ve monomerik yağ asitleri miyokardiyum tarafından etkili bir şekilde alınmaktadır. Dinlenmiş kalpte bu alım % 40 dolayındadır. Yağ asitleri miyokardiyumun temel enerji kaynağı olmasına rağmen, hücresel tutulum hakkında çok az bilgi vardır ve pasif difüzyon mekanizmaları burada rol alabilir. Çalışmalarda serbest yağ asidi konsantrasyonunun plazmada artması ile kinetiğini takip eden miyokardiyal yağ asidi tutulumu ve bu yağ asidi tutulumunun miyokardiyal iskemik bölgelerdeki değişimi izlenmiş ve koroner arter hastalığında, kalp tarafından alınan yağ asitinin azalması ile miyokardiyal infarktüs için potansiyel risk taşıyan bölgelerin analizinin yapılabileceği bildirilmiştir¹⁸⁻²⁰.

Çeşitli radyoaktif işaretli yağ asitleri, koroner hastalıklar kadar, kardiyomiyopatili miyokardiyum hastalarının metabolik değişimlerinin saptanması için de önerilmektedir. Bu amaca yönelik radyoyodine edilmiş 15-(p-iyodofenil)-3-R,S-metilpentadekanoik asit (^{131}I -BMIPP) yeni sentezlenmiş bir görüntüleme ajanıdır. ^{131}I -BMIPP; pentadekanoik asit molekülünün, omega ucunda yerleşmiş benzen halkası iyot ile işaretlenmiştir. In vivo deiyodinasyondan kaçınılması için p pozisyonunda β -oksidasyonunu inhibe eden metil radikalinin eklenmesi ile miyokardiyal retansiyon zamanı uzatılmıştır. ^{131}I -BMIPP, ratlarda ve insanlarda düz zincirli ^{123}I -IPPA'dan daha uzun retansiyon zamanı göstermiştir 9,21.

Doğal yağ asitlerine değişik pozisyonlarda dallanmış metil gruplarının eklenmesi ile BMIPP β -oksidasyonuna geçmesi engellenmiştir. Bu yağ asidi doğal yağ asitlerine benzer şekilde davranmaktadır. Böylece miyokardiyumda kalış süresinin uzaması sintigrafik görüntülemelerde kullanımda bir avantaj oluşturmaktadır. BMIPP okside olmayan bir yağ asididir. Miyokardiyal yağlar ile yavaş etkileşime girmektedir. Hızlı ve yüksek miyokardiyal tutulum göstermekte ve kararlı kalmaktadır. BMIPP'nin katalizlemesinde iki yol vardır. Bunlardan birincisi β -hidroksi BMIPP miyokardiyal birikime sebep olan doğrudan β -oksidasyonudur. Daha fazla β -oksidasyonu ise dallanmış metil grupları tarafından önlenmektedir. İkinci durum ise α -hidroksi BMIPP oluşturan β -oksidasyonu ve daha sonra β -

oksidasyonu ile para iyodofenil asetik aside dönüşerek azalmaktadır. BMIPP nin tutulumu trigliserit sentezine bağlı olarak miyokardiyumda artmaktadır. BMIPP sadece miyokardiyal perfüzyonun değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda yağ asidi metabolizması ve sempatik sinir sistemi aktivitesi hakkında da bilgi vermektedir. Günümüzde kullanılan son radyofarmasötiklerden ^{123}I -Metaiyodobenzilguanidin (^{123}I -MIBG) sempatik sinir sistemi fonksiyonlarını ve bütünlüğünü yansıtmaktadır. ^{123}I -BMIPP ise buna ek olarak yağ asidi metabolizmasını da vermektedir. Bu radyofarmasötüğün akut koroner sendromlarda davranışı bilinmemektedir. Koroner arter hastalıklarında ^{201}Tl ve ^{123}I -BMIPP miyokardiyal enfaktüsten hemen sonra bölgesel tutulumlar açısından karşılaştırıldığında ^{123}I -BMIPP nin ^{201}Tl dan daha hızlı azaldığı alanlar gösterilmiştir. Fakat daha önceden geçirilmiş miyokardiyal enfaktüslerde bu hızlı azalım gözlenmemektedir^{22,23}.

^{123}I -BMIPP ile yapılan diğer bir çalışmada da, iskemik miyokardiyumda ^{123}I -BMIPP, ^{201}Tl den daha düşük bir tutulum gösterdiği rapor edilmiştir²⁴. PET(Pozitron Emisyon Tomografi) de kullanılan FDG (Flor-18-Florodeoksizükloz) ve ^{11}C -asetat, ^{123}I -BMIPP ile karşılaştırılmış ve ^{123}I -BMIPP nin klinik kullanımda ekonomik ve kullanım kolaylığı açısından daha faydalı olabileceği rapor edilmiştir^{25,26}.

İki uzun zincirli yağ asidinden 15-[(^{123}I) p-iyodofenil]-3,3 dimetil pentadekanoik asit (^{123}I -DMIPP) ve ^{131}I -BMIPP'in biyodağılımları ve kalp tutulumları ratlarda karşılaştırmalı olarak incelenmiş, her ikisinin de yüksek kan seviyesi ve kalp tutulumu saptanmış, miyokard dokusunda uzun süre tutuldukları gözlenmiştir. Bu durum, yukarıdaki bileşiklerde metil gruplarının farklı şekilde bulunmasına bağlanmıştır²⁷.

Ratlarda ^{123}I -IPPA'nın, 3-R,S-metil-(^{131}I -BMIPP) ve 3,3-dimetil-(^{123}I -DMIPP) analoglarının kalp metabolizmasında 3-metil süstitüsyon etkileri araştırılmıştır. Metil süstitüsyonunun aç ratlarda miyokard yarı ömür değerleri oldukça artmıştır. Bu radyofarmasötiklerin rölatif miyokardiyal tutulum ve retansiyon farklılıklarını karşılaştırmak için,

hücre komponentlerinden ekstre edilmiş çeşitli lipid havuzlarında, radyoaktivitenin dağılımı ve hücre alt guruplarının dağılım profillerinin bir değerlendirilmesi yapılmıştır. Aç bırakılmış ratlarda ^{123}I -DMIPP ile yapılan çalışmalarda, bu lipid havuzlarında serbest yağ asidinin yüksek seviyede olduğunu ve trigliseritlere sadece yavaş dönüşüm olduğunu göstermiştir. Düz zincirli ^{123}I -IPPA analogunun ise hızlı klerensi ve trigliseritlere hızlı katılımı yanında, ^{123}I -DMIPP miyokardiyal retansiyonun β -oksidasyon inhibisyonu ile uzadığı gözlenmiştir. Hücre alt grup dağılım çalışmaları ise, ^{123}I -DMIPP ve ^{131}I -BMIPP'nin mitokondri ve mikrozomal kısımlarla predominant ilişkisi olduğunu, ^{123}I -IPPA' nın ise primer olarak sitoplazmada bulunduğunu göstermiştir^{28,29}.

^{131}I -BMIPP kalpten eliminasyonu karaciğerdekenden daha yavaştır ve ^{131}I -BMIPP miyokardiyal sintigrafi için yararlı bir radyofarmasötik olarak kullanılabilir. Dallanmamış radyoiyodine olmuş yağ asitleriyle karşılaştırıldığında, ^{131}I -BMIPP'nin kalpteki daha uzun kalış zamanı, SPECT araştırmalarını kolaylaştırabilir. Eliminasyon davranışı ve plazma analizleri, ^{131}I -BMIPP'nun metabolik olarak parçalanmış olduğunu işaret etmektedir. 3-metil dallanmış zincirli yağ asitinin, metabolik kullanım ve parçalanmaya eğilimli olduğu bilinmektedir. Bu parçalanma için teorik olarak gerekli aşamalar dallanmamış yağ asitleriyle ilişkili olanlardan daha komplekstir. ^{131}I -BMIPP'nin insan dokusu tarafından değişik yollardan yıkılması olasıdır. Bir olasılığa göre ^{131}I -BMIPP'de, metil grubunun ATP-bağımlı karboksilasyonu görülebilir, bunu asetik asit oluşumu izler. Sonuçta ortaya çıkan 15-pIPPA-CoA, β -oksidasyona uğrayabilir. Son olarak benzoik asidin glisin ile kondenzasyonu ile hip-purik asit oluşur. Diğer bir olasılık α -oksidasyondur. Sonradan aktive edilen bileşik propiyonil-CoA temizlenmesini izler. Bunu bir çok sayıda fenillenmiş bileşiklerin β -oksidasyonu izleyebilir. Son olarak fenil asetik asit ve glisinin kondenzasyonu ile fenilasetürik asidin oluştuğu bildirilmiştir²¹⁻³⁰.

Nükleer testler miyokardiyal iskemi ve infarktüs alanlarını kapsayan miyokardiyal görüntüleme için büyük potansiyele sahiptir. Ancak geçerli ve ucuz

rad-yofarmasötik eksikliği nedeni ile bir yetersizlik bulunmaktadır. ^{99m}Tc -oleik asit bileşiği bütün bunları telafi eden radyofarmasötik olabilir. ^{131}I ile işaretlenmiş yağ asitlerinin sintilasyon kamerası ve hastaya verilen doz açısından uygun olmadığı belirtilmiş ve ^{99m}Tc -oleik asit klinik laboratuvarında kit formülasyonu haline getirilmiştir. ^{131}I -oleik asitin köpek ve tavşanlardaki biyodağılım çalışmaları ile ^{99m}Tc -oleik asit biyodağılım sonuçları karşılaştırıldığında ^{99m}Tc -oleik asidin miyokardiyal görüntüleme için kullanılabilir olduğunu rapor etmişlerse de, yağ asidi molekülünün yapısında meydana gelen değişiklikler, doğal yağ asit yapısını değiştirdiğinden miyokardiyal tutulumdaki yetersizliği kalp görüntülemede kullanılan diğer radyofarmasötiklere göre bir dezavantaj oluşturmaktadır³¹.

Sonuç

Bu derlemede, radyoaktif iyot ile işaretlenmiş yağ asitlerinin kalp görüntülemede kullanımı ve radyoizotoplardan bahsedilmiştir. Nükleer tıp'da, kalp görüntülemede etkin ve ucuz radyofarmasötik geliştirme çalışmaları incelenmiş ve yağ asitleri ile yapılan araştırmalarda bulunan sonuçlar ortaya konulmaya çalışılmıştır. Yağ asitlerinin radyoaktif iyotlarla işaretlenmesinde genelde yer değiştirme reaksiyonları, ve iyot monoklorür metotlarının kullanıldığı görülmüştür. Bu işaretlemeler, proteinlerin iyot ile işaretlemesi metotlarına benzemekle birlikte kullanılan yağ asitlerine özgü bazı modifikasyonlar vardır. İşaretli yağ asitlerinin elde edilmesindeki zorluk, işaretlenecek yağ asidinin sentezlenmesidir. Günümüzde uzun zincirli ve dallanmış yağ asitleri çeşitli enstitüler tarafından üretilmektedir ve ticari olarak mevcuttur. Bu yağ asitlerinin sentezlenmesinde ve işaretlenmesindeki zorluklar, ayrıca bu işlemler esnasında geçen sürenin uzun oluşu ve bu ürünlerin pahalı oluşu, nükleer tıp'da kullanımında $^{201}\text{TlCl}$, ^{99m}Tc -Sestamibi ve ^{99m}Tc -Tetrafosmin gibi diğer kalp görüntüleme radyofarmasötikleri yanında bir dezavantaj oluşturmaktadır. Fakat işaretli yağ asitlerinin, miyokardiyal görüntüleme radyofarmasötikleri olarak kullanımında, infarkt bölgede veya çeşitli metabolik durumlarda farklı davranışlar gösterilebilirse miyokardiyal görüntülemede bir avantaj olacaktır.

Bu çalışmalar yağ asitlerinin neden kalp görüntülemede kullanıldığını ve yağ asitlerinin molekül yapılarındaki değişikliklerin görüntüleme üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Çeşitli araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda uzun zincirli, benzen halkasına sahip ve metil dallanmış yağ asidi moleküllerinin kalp görüntülemede etkin bir role sahip olduğu ortaya koymuştur. ^{123}I ideal görüntüleme karakteristiği nedeni ile görüntülemede en kullanışlı radyoizotoptur. Fakat siklotron ürünü olmasından dolayı pahalıdır. ^{99m}Tc radyonüklidi ise elde edilmesi kolay ve ucuzdur. Fakat yağ asitlerinin bu radyonüklid ile işaretlenmesinde, yağ asitlerinin doğal yapısı bozulmaktadır ve nükleer tıp'da kullanımını sınırlamaktadır. Araştırmaların bu yönde yapılması ile kalp görüntülemede ucuz ve etkin bir radyofarmasötik ortaya çıkarılması mümkün olabilir.

Kaynaklar

- 1- Korkmaz, M., Özer, A. Y.: Technetium 99m - DTPA; *FABAD, J. Pharm. Sci.*, 21, Sayı:3, 1996.
- 2- Saha, G. B.: Fundamentals of Nuclear Pharmacy ; 2. Baskı, Springer - Verlag, New York, pp 93-95,1983.
- 3- Dewanjee, M. K., Rao S. A. : Principles of Radioiodination and Iodine - Labeled Tracers in Biomedical Investigation, Rayudu, G. V. S. (Ed.) : Radiotracers for Medical Applications, 2. Cilt, CRC Press, Inc., Florida, pp 3-43,1982.
- 4- Beierwaltes, W.H., Ice, R.D., Shaw, M.J. , Yun Ryo, U. : Myocardial Uptake of Labeled Oleic and Linoleic Acids ; *J. Nucl. Med.* 16:842-845,1975.
- 5- Robinson, G.D., Lee, A.W. : Radioiodinated Fatty Acids for Heart Imaging: Iodine Monochloride Addition Compared with Iodide Replacement Labeling; *J. Nucl. Med.* 16: 17-21,1975.
- 6- Dudezak, R., Kletter, K., Frischauf, H.: The Use of ^{123}I -Labeled Heptadecanoic Acid (HDA) as Metabolic Tracer: Preliminary Report; *Eur. J. Nucl. Med.* 9: 81-85,1984.
- 7- Poe, N.D., Robinson, G.D., Graham, S.L., MacDonald, N.S.: Experimental Basis for Myocardial Imaging with ^{123}I -Labeled Hexadecenoic Acid; *J. Nucl. Med.* 17:1077-1082, 1976.
- 8- Schmitz, B., Reske, S.N., Machulla, H.J., Egge, H., Winkler, C.: Cardiac Metabolism of ω -(p-iodophenyl)-pentadecanoic Acid: a Gas-Liquid Chromatographic- Mass Spectrometric Analysis; *J. Lipid Res.* 25:1102-1108,1984.
- 9- Kurata, C., Kobayashi, A., Yamazaki, N.: Dual Tracer Autoradiographic Study with Thallium-201 and Radioiodinated Fatty Acid in Cardiomyopathic Hamsters; *J. Nucl. Med.* 30:80-87,1989.
- 10- Campbell, P.N., Smith A.D.: Biochemistry (Illustrated;

- Carbohydrate and Fat Metabolism. 2. Baskı. Ed. Sue Harris. Churchill Livingstone. New York, pp 162-248 (1988).
- 11- Opie, L.H. :Metabolism of the Heart in Health and Disease. Part 1; *Amer. Heart J.* 76: 685-698,1968.
- 12- Gordon, R.S., Cherkes, A.: Unesterified Fatty Acid in Human Blood Plasma; *J.Clin.Invest.* 35:206-212,1955.
- 13- Antar M. Radiopharmaceuticals for Studying Cardiac Metabolism. *Nucl. Med. Biol.* 17: 103-128, 1990.
- 14- Otto, C.A., Brown, L.E., Wieland, D.M., Beierwaltes, W.H. : Radioiodinated Fatty Acids for Myocardial Imaging : Effects of Chain Length; *J. Nucl. Med.* 22:613-618,1981.
- 15- Evans, J.R., Phil, D.: Use of Radioiodinated Fatty Acid for Photoscans of the Heart; *Circ. Res.* 16:1-10 ,1965.
- 16- Lerch, R.: Effect of Impaired Fatty Acid Oxidation on Myocardial Kinetics of ^{11}C - and ^{123}I - Labelled Fatty Acids; *Eur. J. Nucl. Med.* 12: S36-S38,1986.
- 17- Cuchet, P., Demaison, L., Bontemps, L. ve ark. : Do Iodinated Fatty Acids Undergo a Nonspecific Deiodination in the Myocardium?; *Eur. J. Nucl. Med.* 10:505-510 1985.
- 18- Kennedy, P.L., Corbett, J.R.: Iodine 123- Phenylpentadecanoic Acid Myocardial Scintigraphy: Usefulness in the Identification of Myocardial Ischemia; *Circulation* 74:1007-1015,1986.
- 19- Vyska, K., Machulla, H.J.: Regional Myocardial Free Fatty Acid Extraction in Normal and Ischemic Myocardium; *Circulation* 78:1218-1233 ,1988.
- 20- Otto, C.A., Brown, L.E., Scott, A.M.: Radioiodinated Branched-Chain Fatty Acids: Substrates for Beta Oxidation? Concise Communication; *J. Nucl. Med.* 25: 75-80, 1985.
- 21- Knapp, F.F, Ambrose, K.R., Goodman, M.M.: New Radioiodinated Methyl-Branched Fatty Acids for Cardiac Studies; *Eur. J. Nucl. Med.* 12: S39-S44 ,1986.
- 22- Muller K.D., Jakop H., Neuzner J.: ^{123}I - Metaiodobenzylguanide Scintigraphy in the Detection of Irregular Regional Sympathetic Innervation in Long QT Syndrome. *European Heart Journal* 14: 316-325, 1993.
- 23- Tamaki N., Kawamoto M., Yonekura Y. Regional Metabolic Abnormality in Relation to Perfusion and Wall Motion in Patients with Myocardial Infarction. *J. Nucl. Med.* 33: 659-667, 1992.
- 24- Tamaki N., Tamadura E., Kawamoto M., Yonekura Y. Decreased Uptake of Iodinated Branched Fatty Acid Analog Indicates Metabolic Alterations in Ischemic Myocardium. *J. Nucl. Med.* 36:1974-1980, 1995.
- 25- Tamaki N., Ohtani H., Yamashita K., Magata Yasuhiro.: Metabolic Activity in the Areas of New Fill-in After Thallium-201 Teinjection: Comparison with Positron Emission Tomography Using Fluorine-18-Deoxyglucose. *J.Nucl. Med.*, 32: 673-678, 1991.
- 26- Brown M., Marshall D.R., Burton B.S.: Delineation of Myocardial Oxygen Utilization with Carbon-11- Labeled Acetate. *Circulation* 76: 687-696, 1987.
- 27- Goodman, M. M., Kirsch, G., Knapp, F.F.: Synthesis and Evulation of Radyiodinated Terminal p- Iodophenyl-Substitued α and β - Methyl-Branched Fatty acids; *J.Nucl. Med.* 27: 390-397, 1984.
- 28- Goodman, M.M., Knapp, F.F., Elmaleh, D.R., Strauss, H.W.: New Myocardial Imaging Agents: Synthesis of 15-(p-Iodophenyl)-3(R,S)-methylpenta Decanoic Acid by Decomposition of a 3,3-(1,5-pentanediy) triazene Precursor; *J. Org. Chem.* 49: 2322-2325, 1984.
- 29- Sloof, W.G., Visser, F.C., Eenige van, M.J., Comans, F.I.E., Teerlink, T., Hersceid, J.D.M., ve ark.: Comparison of Uptake, Oxidation and Lipid Distrubition of 17-Iodoheptadecanoic Acid, 15-(p-Iodophenly) Pentadecanoic Acid and 15-(p-Iodophenly)-3,3-Dimethylpentadecanoic Acid in Normal Canini Myocardium; *J.Nucl.Med.* 34: 649-657, 1993.
- 30- Dudezak, R., Schmoliner, R., Angelberger, P., Knapp, F.F., Goodman, M.M.: Structurally Modified Fatty Acids: Clinical Potential as Tracers of Metabolism; *Eur. J. Nucl. Med.* 12:S45-S48 ,1986.
- 31- Bonte, F.J., Graham, K.D., Moore, J.G., Parkey, R.W., Curry, G.C.: Preparation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Oleic Acid Complex for Myocardial Imaging; *J. Nucl. Med.* 14: 381-382,1973.