

Hipoksik Dokuların Görüntülenmesinde Radyofarmasötiklerin Klinik Kullanımı

Oya ÇAĞLIYAN*, Makbule AŞIKOĞLU*^o

Hipoksik Dokuların Görüntülenmesinde Radyofarmasötiklerin Klinik Kullanımı

Özet : Hipoksi, tam oksijen yokluğu ile sağlıklı dokunun normal oksijenasyonu arasındaki durumdur. Normal hücre fonksiyonları için gerekli oksijen ihtiyacı mevcut oksijenden daha fazla olduğu zaman, hücreler bu duruma metabolizmalarını yavaşlatarak cevap verirler. Hipoksi kanser başta olmak üzere klinik olarak önemli birçok hastalıkta görülmektedir. Tümör hipoksisi radyoterapiye ve kemoterapinin bazı türlerine dayanıklılığı artırabilir. Bu nedenle hipoksinin saptanması oldukça önemlidir. Hipoksik dokuların görüntülenmesinde radyoaktif nitroimidazoller, misonidazol türevleri, iyodoazomisin nükleozitleri kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler : Hipoksi, radyofarmasötikler, görüntüleme.

Received : 4.7.2000

Revised : 16.5.2001

Accepted : 17.5.2001

Use of Radiopharmaceuticals for Imaging Hypoxic Tissues
Summary : Hypoxia is the state between oxygen absence and normal oxygenation of the healthy tissue and when the oxygen necessity for normal cell function goes beyond the sources, cells respond to this situation by down-regulating their metabolism. This hypoxic condition is observed in various clinically significant diseases primarily cancer. Tumor hypoxia may increase resistance to radiation therapy and to some forms of chemotherapy. That is why detection of hypoxia is important. Radiolabelled nitroimidazoles, misonidazole analogues, iodoazomycin nucleosides are used for imaging hypoxia.

Keywords : Hypoxia, radiopharmaceuticals, imaging.

HİPOKSİ NEDİR?

Hipoksi; tam oksijen yokluğu (anoksi) ile normal oksijenasyon arasındaki oksijenlenme durumu olarak tanımlanmaktadır. Mükemmel bir perfüzyona sahip dokularda bile normal oksijen seviyelerinin homojen olmadığı bilinmektedir. Dokuların normal oksijen seviyelerine sahip olması bazen hipoksik olmadığı anlamına gelmeyebilir; çünkü bazı dokularda fonksiyonun sürdürülebilmesi daha farklı düzeyde oksijenasyon gerektirebilir. Doku ne olursa olsun, normal hücre fonksiyonu için gerekli oksijen miktarı

uzun süre mevcut oksijenden daha fazla olduğunda hücreler bu duruma metabolizmalarını yavaşlatarak cevap verirler^{1,2}.

HİPOKSİNİN GÖRÜLDÜĞÜ DURUMLAR

Hücre fonksiyonunu yavaşlatmayla sonuçlanan azalmış doku oksijenasyonuna, koroner yetmezlik, serebral vasküler hasar³, Diabetes Mellitus'daki periferik vasküler hastalık⁴, romatoid artrit, alkole bağlı karaciğer hasarı⁵ ve aşağıda belirtilen kanser türlerinde^{2,6} rastlanmaktadır.

* Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, 35100 İzmir, TÜRKİYE.

^o Correspondence

Hipoksi; göğüs kanseri, servikal kanser ile baş ve boyun kanserlerinden metastatik boyun nodüllerinde görülmektedir⁷. Kanserde görülen hipoksi, heterojen tümör vaskülarizasyonunun oluşturduğu homojen olmayan kan akımı ile ortaya çıkmaktadır. Azalan oksijen taşıma kapasitesi nedeniyle tümör hücrelerinde oksijen kaynağının tükenmesi, mikrosirkülasyonun modifikasyonları ve ileri tümör anemisi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum, dokudaki Po_2 ortalamasının tehlikeli bir biçimde düşmesine neden olmakta ve tümör çapı büyümektedir⁸.

Periferik vasküler hastalık, Diabetes Mellitus'lu hastalarda görülen ciddi ve yaygın bir komplikasyondur. Dokunun yaşama kabiliyetinin değerlendirilmesinde teknik olarak bazı sınırlamalar olmasına rağmen, değerlendirmeler konvansiyonel transkütanöz oksijen şiddeti ölçümleriyle yapılmaktadır⁴. Ayrıca hayvanlarda birçok tümörün oksijence yetersiz hipoksik hücreler içerdiği ve bu hücrelerin radyasyona olan yanıtı etkileyebileceği tespit edilmiştir⁹.

HİPOKSİ TANISININ ÖNEMİ

Hücreler, oksijen yokluğunda normalden çok daha hassas olmaktadır¹⁰. Hipoksik hücreler yaklaşık 1000 ppm (0.76 mm Hg) ya da daha az Po_2 varlığında laboratuvarında tespit edilmektedirler. Bunlar daha iyi oksijenlenmiş hücrelere göre düşük doz iyonize radyasyonun öldürücü etkilerinden korunmaktadır. İnsanlarda görülen birçok kanserde, hipoksik hücre fraksiyonu bulunabilmektedir. Primer radyoterapiyle tedavi edilebilecek tümörleri olan hastalarda bu hücrelerin tedavisi sorun oluşturmaktadır¹¹.

Akut ya da kronik olarak hipoksik tümör bölgeleriyle sonuçlanan birçok malign tümör, perfüzyon heterojenitesiyle tanımlanmaktadır. Tümör hipoksisi radyoterapiye ve kemoterapinin bazı türlerine dayanıklılığı arttırabileceği için klinik olarak önemli olmaktadır¹². Hipoksinin belirlenmesi için yapılan çalışmalar, hipoksik hücrelerin radyasyona duyarlılığını arttıran ajanların (radiosensitizer) gelişmesine, tümör görüntüleme ile direkt olarak tanı tekniklerine ve girişimsel olmayan işlemlere bağlıdır⁸. Tümör hipoksisinin girişimsel olmayan yön-

temlerle belirlenmesi radyasyon tedavisinden önce ve radyasyon tedavisi sırasında hastanın değerlendirilmesinde faydalı olmaktadır¹³.

Klinik gözlemlerden elde edilen sonuçlar, kronik hücrel hipoksinin bazı insan malign tümörlerinin radyoterapisini etkilediğini göstermektedir. Hasta tümörlerinde hipoksik hücrelerin varlığını kanıtlamak için kullanılan mükemmel bir teknik yoktur. Bu nedenle, tümörün oksijenasyonunun belirlenmesini sağlayacak gelişmeler, radyoterapiye büyük ilgi görmektedir¹⁴. Ayrıca hipoksinin belirlenmesi, miyokardiyal iskemide riskli dokunun tanınmasında ve tedavisinde, felçte dokuların yeniden canlandırılması için yapılacakların belirlenmesinde, radyoterapi ya da kemoterapiye dirençli olan tümörlerin erken tanısında klinik olarak faydalı olabilmektedir^{15,16}.

Bunların dışında, Diabetes Mellitus'lu hastalarda periferik vasküler hastalığın gösterilmesi diyabetoloji pratiğinde önemlidir. Ülserasyon olasılığında, hastalarda erken tanıyı sağlayacak bir testin gelişmesi tedaviye önemli bir katkı sağlayacaktır⁴.

Hipoksinin görüldüğü durumlardan birisi de karaciğer hasarıdır. Bölümümüzde yapılan çalışmalarda deneysel olarak oluşturulan hipoksik karaciğer dokusunda ^{99m}Tc-Asiklovirin artan tutulumu gösterilmiştir. ^{99m}Tc-Asiklovirin normoksik ve hipoksik dokulardaki dağılımı arasında önemli bir farkın olması onun hipoksik dokuyu belirlemede görüntüleme ajanı olabileceğinin bir ön göstergesidir¹⁷.

HİPOKSİ TANI YÖNTEMLERİ

İnsan tümörlerinde varolan doku hipoksisi aşağıdaki yöntemlerle saptanabilmektedir. Histomorfometrik analiz, oksijen elektrotları ve mikroelektrotları¹⁸, DNA iplikçığı kırılmaları^{5,19,20}, tümörlerdeki alyuvar hücrelerinde oksihemoglobin saturasyonu⁹, düşük hemoglobin seviyeleri ve radyoterapi cevabıyla arasındaki ilişki, yüksek basınçlı oksijen ve yüksek oksijen içerikli gaz solunması⁹, çeşitli radiosensitizer ajanların ortak uygulanmasıyla radyasyon cevabının gelişmesi⁹, radyoaktif işaretli 2-nitroimidazol bileşiklerinin uygulanması².

Son yıllarda solid tümörler içindeki hipoksik böl-

geleri saptamak için yeni teknikler (bazısı girişimsel) tasarlanmış ve bu iki gelişmeye dayandırılmıştır:

- 1) Hipoksik hücrelerin moleküllerine metabolizma tarafından seçici olarak bağlanan bazı radiosensitizer ilaçların keşfi,
- 2) PET, SPECT, NMR'a dayanan yeni görüntüleme yöntemlerinin artan kullanımı¹⁹.

Radiosensitizer ilaçlar içinde en çok dikkat çeken bileşikler nitroimidazollerdir. Son zamanlarda insan tümör hipoksisinin belirlenmesinde radyoışaretle nitroimidazollerin kullanımı ümit verici bir gelişmedir¹¹. Nitroimidazol türevleriyle hipoksik tümör dokusunu görüntülemek için radyobiologlar pek çok araştırma yapmışlardır³.

Normal dokularda nitroimidazol türevleri lipofilikliği sayesinde hücrelere girer ve reaksiyon olmadan geri difüzyonla çıkar. Bir nitroimidazol bileşiğinin nitro grubu tek elektron indirgenmesi geçirdiği zaman bir serbest radikal oluşur. Serbest radikaller kararlı değildirler ve uzun süre bu durumda kalmayan oldukça aktif bileşiklerdir. Nitroimidazoller bir indirgenme reaksiyonu geçirebilir ve zamanla bir elektron kazanır, orijinal molekül yapısına döner ve hücreden difüze olurlar. Bu koşulda, tutulum normal dokuda uzun değildir. Hipoksik hücrelerde ise nitro serbest radikallerinin bir elektron kazanma olasılığı daha düşüktür ve hücresel tutulum uzundur²¹.

Hipoksi işaretleyicisi yaklaşımının üstünlüğü, işaretin tutulumu sırasında mikroçevre zarar görmeden hücresel düzeylerdeki hipoksinin saptanabilmesidir. Örneğin, işaretli bileşik, anesteziyelerden, girişimsel veya girişimsel olmayan işlemlerden, analiz zamanlarında örnek alınımından etkilenmez. Biyopsiyeye dayalı olan durumlarda, girişimsel işlemlerde hipoksi, proliferasyon gibi tümör fizyolojisinin diğer belirleyicileriyle desteklenebilmektedir. Eksiklikleri, bir hipoksi işaretleyici bileşiğinin enjeksiyonuna ya da alınmasına gereksinim olması ve bağlanma derecesinin dokularda oksijen konsantrasyonuyla belirlenmesi sırasında tümörden tümöre değişen metabolik faktörlerle etkilenebilmesidir. Hipoksi işaretleyicileri normoksik koşullar altında bazı tümör ol-

mayan dokulara bağlanabilir, ancak bu konakçı hücre bağlanmasının kolayca belirlenebildiği immünohistokimyasal çalışmalarla ayırtedilebilir⁵.

İDEAL HİPOKSİ RADYOFARMASÖTİĞİ

İdeal bir hipoksi işaretleyicisi için gerekli olan farmakokinetik özellikler diğer radyofarmasötikler için gerekli olanlarla birçok açıdan ayrıdır.

Hedef hücrelerde etkili ve seçici bir şekilde konsantrasyon olmalı, burada radyasyon dozu kabul edilebilir düzeyler içinde tutulmalıdır. İdeal işaretleyici bu seçiciliği sağlamak için, hipoksik hücrelerde yüksek, doza bağlı olmayan bir tutulma mekanizmasına ve aerobik koşullarda gözardı edilebilir bir bağlanmaya sahip olmalıdır. Diğer taraftan bu tutulum oranı hipoksinin büyük bir bölümü üzerinde oksijen konsantrasyonuna bağlı olmamalıdır. Ayrıca hücre tipleri veya fonksiyonundan bağımsız olmalıdır². Çünkü dokuların oksijen ihtiyacı organdan organa veya aynı organda farklı zamanlarda değişebilir. Örnek olarak, miyokardın oksijen tüketimi kalp kasılma hızına bağlıdır. Diğer faktörler sabit kalsa bile oksijen ihtiyacını taşikardi arttırır, bradikardi azaltır²².

İdeal radyofarmasötüğün zemin aktivitesi minimum olmalı, kan ve tüm dokulardan kısa sürede temizlenmelidir. Aynı zamanda hastada hedef dokunun (hipoksik dokunun) iyi bir görüntüsünü sağlamalıdır. Bunun dışında efektif yarı ömrü, kanlanması azalmış olan hedef alanlar içinde yeterli bir dağılıma izin verecek uzunlukta olmalıdır.

İdeal olarak kanın terminal fazının yarı ömrü ya da plazma konsantrasyonunun zamana karşı eğrisi 5 saatte kısa olmalıdır. Ancak düşük yarı ömür limiti, lipofilik ajanların biyolojik membranları hidrofilik ilaçlardan daha hızlı geçmeleri nedeniyle ajanın rölatif lipofilitesine bağlıdır.

Sonuç olarak hipoksik alanda ajanın dağılım derecesi, lipid-su partiyon katsayısı, plazma ve doku proteinlerine bağlanma gibi fizikokimyasal özelliklerle belirlenir². Herhangi bir hipoksik hücre işaretleyicisi için partiyon katsayısı, iyi perfüze olan ve zayıf perfüze olan dokuların her ikisinde de bu ajanın difüze

olmasına izin verecek yükseklikte olmalıdır. Genel olarak bu bileşiklerin renal klerens ve üriner boşaltıma sahip olması tercih edilmelidir²³.

Radyofarmasötikler için hipoksi radiosensitizer ajanlarının uygun oktanol/su partiyon katsayısı 0,1-10 aralığındadır. İdeal bir işaretleyicinin en önemli özelliği kan ve normal dokuda proteinlere minimal düzeyde bağlanmasıdır. Hipoksik alana ulaşan ilacın gerçek miktarı total dozun %1-10'u arasında olacağı gözönünde bulundurulduğu zaman düşük oranda bile proteine bağlanma problem yaratabilecektir².

İdeal olarak görüntüleme ajanı; dokuya dağılımı ortaya çıkarmak ve zemin radyoaktiviteyi temizlemek için yeterli efektif bir yarı ömre sahip olmalı ve görüntülenme tamamlandığı zaman kalan radyoaktivite minimum olmalıdır. Açıkça, radyonüklit tarafından yayılan radyasyonun tipi ve enerjisi, üretim maliyeti ve farmasötik formülasyonla birleştirmek için gerekli işlemlerin tümü, ideal bir işaretleyicinin gelişiminde önemli özelliklerdir².

HİPOKSİ TANISINDA KULLANILAN RAYOFARMASÖTİKLER

Hipoksik hücrelerin belirlenmesinde, oksijeni taklit eden direkt ve tercihlili olarak radyasyona direnen popülasyona duyarlı kimyasal ajanlar kullanılır. Bu ilaçların oksijene göre üstünlükleri, yayıldığı tümör hücresi boyunca tümör hücreleri tarafından hızlı metabolize olmamaları ve böylece oksijenden daha ileriye penetre olabilmeleri ve tüm tümör hücrelerine ulaşabilmeleridir. 1960'ların başlarında radyosensitizasyon etkisinin direkt olarak elektron afinitesiyle ilgili olduğu saptanmıştır. Bu tespit, yüksek oranda elektron afinitesi olan nitroaromatik bileşikler tarafından hipoksik hücrelerin radyosensitizasyonunu gösteren in vitro çalışmalara yol göstermiştir. Bu bileşiklerin birçoğunun in vivo olarak tümörlerde radyasyon hasarını artırmada etkili olabileceği gösterilmiş ve sonuç olarak klinikte test edilmiştir⁹.

Hipoksik dokuyu belirlemek için nitroimidazolün görüntüleme duyarlılığı dört faktör tarafından tespit edilmektedir: iskemik bölgeye dağılan radyofarmasötüğün miktarı, ilk geri dönüşebilir reaksiyonda tutulan madde, normoksik hücrelerden

radyoaktif maddenin klerensi, yüksek kaliteli görüntüler elde etmek için hipoksik bölgelerde yeterli tutulumun sağlanması¹.

1) Misonidazol (MISO) Türevleri

Yaklaşık 20 yıl kadar önce misonidazol bir anti-paraziter olarak geliştirilmiştir. Söz konusu madde ilk olarak canlı fakat oksijen eksikliği olan kanser hücreleri için radiosensitizer olarak araştırılmıştır. Son yıllarda MISO radiosensitizer ve hipoksi işaretleyicilerinin 2-nitroimidazol sınıfının prototipi olarak gözönünde bulundurulmaktadır². MISO ve diğer nitroimidazoller hipoksik hücrelerde olan, oksijenize hücrelerde olmayan üç belirgin özellik göstermektedir. Bunlar radyosensitizasyon, direkt toksisite, metabolik reaksiyonlara bağlı kararlı bağlanmadır. Bu son özellik potansiyel olarak miyokardiyal infarktüs gibi hastalık durumlarında görülen hipoksik dokularda ya da tümörlerde hipoksik bölgeleri belirlemek için kullanışlı olabilmektedir²⁴.

Radyoışaretili MISO, canlı hipoksik tümör hücresine bağlanan radyasyona duyarlılığı artıran bir ilaçtır ve serebravasküler hastalıkta hipoksik hücrelerin tanısında kullanışlı olabilmektedir³.

MISO lipofilik olması ve hipoksik dokuya bağlanma özelliği nedeniyle serebral iskeminin görüntülenmesi için potansiyel bir ajandır. Bu özellikler ve ön çalışma sonuçları, bu maddenin insanlarda iskemi ve hipoksi çalışmaları için kullanılabilir olduğunu göstermektedir³.

a) ³H-Misonidazol (³H-MISO)

1985 yılında ³H-MISO ve otoradyografi kullanılarak, kanser hastalarında yumuşak doku ve lenf düğümü tümörlerinin hipoksik hücre içeriğini saptamak için ön çalışmalar yapılmıştır.

Hoffman ve ark.³, insanlarda hipoksik alanların tanımlanması ve görüntülenmesi için radyoışaretili bir ilaç kullanmış ve ³H-MISO'nun serebral iskemi gibi kanser dışı hastalıklarda hipoksi belirleyici potansiyeli araştırmışlardır. Trityumun kullanımı, yöntemi uzun, yorucu ve girişimsel kılabilir ancak bu ça-

ışma gama yayıcı radyonüklitlerle işaretli MISO türevlerinin sentezi ve tanımlanması üzerinde yoğun çalışmalara yol göstermektedir².

b) ⁸²Br-Bromomisonidazol

⁸²Br-Bromomisonidazol 1980'lerin başında geliştirilmiştir². Bromomisonidazol radiosensitizer olarak toksisitesi nedeniyle küçük bir potansiyele sahiptir. Bununla beraber, hipoksik hücre bağlanma çalışmalarında kullanılan bu ilaçların konsantrasyonları, radyosensitizasyon için gerekli olan dan daha azdır ve böylece toksisite sınırlayıcı bir faktör olarak görülmemektedir². Bromlanmış MISO'nun yüksek lipofilitesi nedeniyle 2 saatte tümörün hipoksik kısmında konsantrasyonu artmakta ancak yüksek kan seviyeleri görüntülemeye uyumsuz bir şekilde aşırı zemin aktivitesi oluşturmaktadır¹³.

c) ¹⁸F-Floromisonidazol (¹⁸F-FMISO)

Son zamanlarda MISO hipoksik hücreler için öncül bir saptayıcıdır. Hipoksik hücrelerdeki metabolizması aktif olarak araştırılmış ve yüksek hipoksik/normoksik hücre bağlanma oranlarına ulaşılmıştır. İlaç yapısal olarak MISO'e benzerdir ve hemen hemen aynı partiyon katsayısına sahiptir. Bir hipoksi saptayıcı olarak istenilen özelliklere sahip olmasına karşın, MISO yeterli uzun ömürlü pozitron yayıcı C-11 ($t_{1/2}$ 20 dakika), N-13 ($t_{1/2}$ 10 dakika) ile işaretlenemez; O-15 ($t_{1/2}$ 2 dakika) molekül içine girebilir ancak ön görüntüleme çalışmaları, ilaç uygulamadan sonra görüntülemeye uyumlu hipoksik/normoksik oranlara ulaşmadan önce uzun saatlerin geçmesi gerektiğini göstermiştir²⁵.

¹⁸F-FMISO'nun in vitro ve in vivo olarak hipoksik hücrelere seçici olarak bağlandığı görülmüştür. Kendiliğinden gelişen köpek osteokarsinomlarında ¹⁸F-FMISO tutulması PET ile görüntülenebilmektedir ve insan tümör çalışmalarına uygulanmaktadır. ¹⁸F-FMISO PET görüntüleme insan tümörlerinde hipoksi çalışmaları için faydalı bir tekniktir²⁶. Ayrıca Grunbaum ve ark.¹³'nin yaptığı çalışmaların sonuçları ¹⁸F-FMISO'ün enjeksiyondan 4 saat sonra hipoksi görüntüleme için faydalı bir izleyici olabileceğini göstermiştir.

Direkt oksijen ölçümleri ¹⁸F-FMISO ile PET bulguları birbiriyle ilişkili olmaktadır. ¹⁸F-FMISO ile yapılan klinik deneyler, PET'in de iyi oksijenlenmiş, metabolik olarak aktif tümörlerin ayrılmasında yardımcı olacağı belirtilmiştir. ¹⁸F-FMISO'nun mekanizmasını, intrasellüler nitroredüktazlarla metabolize olan tümörün hipoksik bölgesinde gösterilmiştir²⁷.

Oksijen kalbin en önemli metabolik substratıdır, bu ilişkide bir dengesizlik olduğu zaman, bunu dışarıdan belirleyebilecek işaretleyicinin olması metabolik bilgi sağlamaktadır. Martin ve ark.²⁸, yaptıkları çalışmada iskemik miyokartta ¹⁸F-FMISO'ün artan tutulumunu göstermekte ve PET kullanarak hipoksik miyokardı görüntülemek için ¹⁸F-FMISO'ün uygun olabileceği hipotezini desteklemektedirler.

¹⁸F-FMISO kalpte ve tümörlerde hipoksik dokuların görüntülenmesinde kullanılmaktadır ve insanlarda yapılan ön çalışmalar bu bakımdan ümit vericidir^{7,11,29}.

Cerqueira ve arkadaşları ¹⁸F-FMISO'ün bağlanmasının hipoksi sırasında zamana bağlı olarak arttığını ve miyokardiyal hipoksinin görüntülenmesi için faydalı olabileceğini belirtmişlerdir³⁰.

¹⁸F-FMISO'ün dezavantajı, hipoksik olmayan bazı dokularda da tutulmasıdır³¹.

d) ¹³¹I-İyodovinilmisonidazol (¹³¹I-IvMISO)

¹³¹I-IvMISO, Biskupiak ve ark.²³ tarafından 1991 yılında MISO'nun bir analogu olarak geliştirilmiştir. MISO'nun fizikokimyasal özelliklerine sahiptir ve radyokimyasal olarak bromomisonidazol'den daha stabildir.

Bir iyotlu hipoksi izleyici olan ¹³¹I-IvMISO'nin biyodağılım çalışmaları ve miyokardiyal tutulumu, bölgesel miyokardiyal iskemisi olan köpekte tayin edilmiştir. ¹³¹I-IvMISO'nun yüksek karaciğer tutulumu kardiyak görüntülemede problem yarattığı için çalışmaya devam edilmemiştir²⁹.

¹³¹I-IvMISO gibi hipoksi izleyicileri, iskemik kalp hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ¹²³I-

IvMISO kullanılarak miyokardiyal oksijen durumu girişimsel olmadan belirlenebilmiştir²⁹.

İdeal hipoksi radyofarmasötiklerinde oktanol/su partiyon katsayısı 0,1-10 aralığındadır. Bu değer ¹⁸F-FMISO için 0.40, ¹³¹I-IvMISO için 2.52 olup^{23,32} ideal hipoksi radyofarmasötikleri için öngörülen sınırlar içindedir.

Rasey ve ark.³³ yaptığı çalışmalarda, ¹³¹I-IvMISO'un in vivo hipoksik hücre işaretleyicisi olarak ve radyoterapide tümör yanıtını belirlemede ümit verici bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur.

2) ^{99m}Tc İşaretli 2-Nitroimidazoller

Tc-99m Nükleer Tıpta rutin görüntüleme için ideal bir radyonüklit olarak kabul edilmektedir. İdeal fiziksel özelliklerinden bazıları: 140 KeV gama enerjisine sahip olması, alfa ve beta partikülü yaymaması, yarı ömrünün 6 saat olması ve ⁹⁹Mo/^{99m}Tc jeneratöründen ucuz bir şekilde elde edilmesidir. Taşıyıcı molekül bir kit içindedir, radyofarmasötüğün işaretlenmesi ve hazırlanması birkaç dakika sürer ve bir radyofarmasist tarafından kolayca hazırlanır.

Seçici bir şekilde hipoksik hücrelere bağlanan ^{99m}Tc işaretli kompleksler, ideal hipoksi radyofarmasötüğü olabilme potansiyeline sahip olmalarına karşın, ^{99m}Tc bileşikleri sintigrafik hipoksi işaretleyicileri olarak hayal kırıklığı yaratmışlardır. Bununla beraber son zamanlarda sentezlenen ^{99m}Tc-ışaretli 2-nitroimidazoller ve ilgili ajanlar ümit vericidir².

Temel kardiyak çalışmalarda pozitron yayan radyonüklitlerle işaretli nitroimidazollerin kullanıldığı destekleyici sonuçlar, konvansiyonel sintigrafi ve temel deneysel uygulamalar için tek foton yayıcılarla işaretli bazı bileşiklerin gelişimine yardım etmektedir. Teknesyum-o-(PnAo-1-(2-nitroimidazol) yeni bir ^{99m}Tc'la işaretli nitroimidazoldür ve ön çalışmalarda hipoksik miyokarda seçici olarak tutulmaktadır³⁴.

Kısacası, ^{99m}Tc'la işaretli nitroimidazoller, mi-

yokardiyal iskemide riskli dokunun tanınmasında, felçte dokuların yeniden canlandırılması için girişimlerin belirlenmesinde, radyoterapi ya da kemoterapiye dirençli olan tümörlerin erken tanısında klinik olarak faydalı olabilmektedir¹⁶. 2-Nitroimidazol içeren ^{99m}Tc işaretli ligantlar hipoksi seçiciliği göstermektedir. Cook ve ark.¹² Tc-99m-HL91 bileşiğinin görüntü ve tümör saptama özelliklerini belirlemek için bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. F-18-FDG(¹⁸F-florodeoksiglukoz) kullanılarak PET ile tanımlanan malign tümörlerin çoğunda Tc-99m-HL91, özgün ve kaliteli görüntüleme özellikleri göstermektedir.

Ayrıca, son zamanlarda Tc-99m glukoratin akut infarktüsli miyokartta, akut serebral yarada ve deneysel tümörlerde tutulumu gösterilmiştir ve bu kompleksin söz konusu lezyonların görüntülenmesi için yararlı olabileceği öngörülmüştür. Bu 6-karbon dikarboksilat yapısındaki şekerin tutulma yöntemi bilinmemektedir³⁵.

3) İyodoazomisin Nükleozitleri

a) İyodoazomisin Ribosid (IAZR) :

IAZR, Stypinski'nin belirttiğine göre Jette ve ark.² tarafından sentezlenen ilk radyoaktif azomisin nükleozitidir. Hipoksik hücrelerin radyasyona hassasiyetini artıran bir radyofarmasötik olarak kullanımı ve oksijene bağlı bağlanma özelliklerine sahip olmasına karşın, farmakokinetik özellikler nedeniyle görüntüleme için uygun olmayan bir işaretleyicidir.

b) İyodoazomisin Galaktosid (IAZG):

IAZG, 1980'lerin sonunda IAZR'nin biyodağılımını geliştirmek için sentezlenmiş, pentoz şeker yerine heksoz şeker konulmuştur.

c) İyodoazomisin Arabinosid (IAZA):

İyodoazomisin arabinosid (IAZA), 1-konumuna bir iyodopentoz bağlanmış olan 2-nitroimidazoldür³⁶. IAZA selektif olarak hipoksik hücre içinde tutulmakta, hücresel makromoleküllere bağlanan reaktif türler indirgenmekte ve bu nedenle izleyicinin ters difüzyonunu önlemektedir⁶. ¹²³I SPECT ça-

ışmalarında radyoaktif azomisin nükleozitinin bir serisi araştırılmış, 1-(5-iyodo-5-deoksi-β-D-arabinofuranosil)-2-nitroimidazol (IAZA)'ün özellikle faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Tümör hipoksi için girişimsel olmayan SPECT çalışmalarında ¹²³I-IAZA i.v bolus injeksiyon olarak verilmektedir⁵.

SONUÇ

Hipoksi tanı yöntemlerinde kullanılan histomorfometrik analizler, doku oksijenasyonu hakkında indirekt bilgi verirler, girişimsel bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmez⁵. Oksijen elektrotlarıyla ölçümler teknik olarak zordur ve sadece yüzeysel tümörlere uygulanabilir. Yöntemin girişimsel olması ve tekniğin rutin amaçlar için uygulama gücüğü bu yöntemin kullanımını kısıtlar^{5,19}. DNA iplikçığı kırılması yöntemi ile hipoksi tayini biyopsi gerektirir, örnek alınmada hata yapma olasılığı fazladır ve teknik olarak uygulanması güçtür⁵. Yüksek oksijen içerikli gaz solunması çalışmaları, tümörün radyoterapiye cevabını artırdığı için denenmiştir; ancak araştırma düzeyinde kalmış, hasta açısından sorunlar yarattığı için şu anda klinikte uygulanmamaktadır⁹. Oksihemoglobin saturasyonu, tümör biyopsisi sonucunda hipoksik hücrelerden alınan örneklerde uygulanır. Oldukça zahmetli bir yöntemdir³⁷. Kanserli hastalarda görülen anemi sonucunda oksijen eksikliğine bağlı radyasyon tedavisine direnç görülür. Hemoglobin seviyelerinin ölçülmesi, tümörün radyoterapiye verdiği cevabı değerlendirmek için yapılan indirekt bir yöntemdir³⁸. Hipoksik hücrelere seçici olarak bağlanan nitroimidazol gibi radiosensitizer ajanların ve radyoaktif nitroimidazollerin kullanımı ise hipoksik dokuların belirlenmesinde ümit verici bir gelişme olmuştur. Kullanılan radyofarmasötikler içinde ⁸²Br-Bromomisonidazol zemin aktivitesi fazla olduğu için görüntüleme için tercih edilmemektedir. ³H-MISO'nun işaretlenmesi sırasında trityumun kullanılması yöntemi uzun, yorucu ve girişimsel hale getirmektedir. ¹⁸F-FMISO PET kullanımı gerektirir ve hipoksik/oksik oranı yüksek olmasına rağmen hipoksik olmayan bazı dokularda da tutulabilir. ¹³¹I-IvMISO'nun yüksek karaciğer tutulumu kardiyak görüntüleme problem yaratmaktadır. ^{99m}Tc ile işaretli 2-nitroimidazoller, ^{99m}Tc'un görüntüleme ça-

ışmaları için ideal bir radyofarmasötik olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Radiosensitizer ilaçlar içerisinde nitroimidazol içeren bileşikler en çok dikkati çekenlerdir. Radyoaktif nitroimidazoller tümör hipoksisinin tanısında başarıyla kullanılmaktadır. Koroner yetmezlik, serebral vasküler hasar, Diabetes Mellitus ve kanser gibi hastalıklarda görülen hipoksik dokuların erken tanısı, tedavi şansını artırır. Bu nedenle son yıllarda hipoksik dokuların görüntülenmesi amacı ile radyofarmasötiklerin kullanımı araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nunn A, Linder K, Strauss HW. Nitroimidazoles and imaging hypoxia, *Eur. J. Nucl. Med.*, 22, 265-280, 1995.
2. Stypinski D. Pharmacokinetics and dosimetry of radiolabelled iodoazomycin arabinoside (IAZA), *Pharmaceutical Sciences, Fac. of Pharm. and Pharm. Sci*, Edmonton, Alberta, 1998.
3. Hoffman JM, Rasey JS, Spence AM, Shaw DW, Krohn KA. Binding of the hypoxia tracer [³H] misonidazole in cerebral ischemia, *Stroke*, 18, 168-176, 1987.
4. Al-Arafaj A, Ryan EA, Hutchison K, et al. An evaluation of iodine-123 Iodoazomycin arabinoside as a marker of localized tissue hypoxia in patients with diabetes mellitus, *Eur. J. Nucl. Med.*, 21, 1338-1342, 1994.
5. Raleigh JA, Dewhirst MW, Thrall DE. Measuring tumor hypoxia, *Seminars in Radiation Oncology*, 6, 37-45, 1996.
6. Stypinski D, Wiebe LI, Mercer JR. A rapid and simple assay to determine the blood and urine concentration of 1-(5-[¹²³I/¹²⁵I] iodo-5-deoxyarabinofuranosyl)-2-nitroimidazole, a hypoxic cell marker, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 16, 1067-1073, 1998.
7. Rasey JS, Koh WJ, Grierson JR, Grunbaum Z, Krohn KA. Radiolabelled fluoromisonidazole as an imaging agent for tumor hypoxia, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 17, 985-991, 1989.
8. Freitas I. Role of hypoxia in photodynamic therapy of tumors, *Tumori*, 71, 251-259, 1985.
9. Overgaard J, Horsman M. Modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers, *Seminars in Radiation Oncology*, 6, 10-21, 1996.
10. Yeh SH, Liu RS, Wu LC, et al. Fluorine-18 fluoromisonidazole tumour to muscle retention ratio for

- the detection of hypoxia in nasopharyngeal carcinoma, *Eur. J. Nucl. Med*, 23, 1378-1383, 1996.
11. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 22, 199-212, 1992.
 12. Cook GJ, Houston S, Barrington SF, Fogelman I. Technetium-99m-labeled HL91 to identify tumor hypoxia: correlation with fluorine-18-FDG, *J. Nucl. Med*, 39, 99-103, 1998.
 13. Grunbaum Z, Freauff SJ, Krohn KA, et al. Synthesis and characterization of congeners of misonidazole for imaging hypoxia, *J. Nucl. Med*, 28, 68-75, 1987.
 14. Parliament MB, Chapman JD, Urtasun RC, et al. Non-invasive assessment of human tumour hypoxia with 123I-iodoazomycin arabinoside: preliminary report of a clinical study, *Br. J. Cancer*, 65, 90-95, 1992.
 15. Ballinger JR, Kee JWM, Rauth AM. In vitro and in vivo evaluation of a technetium-99m-labeled 2-nitroimidazole (BMS181321) as a marker of tumor hypoxia, *J. Nucl. Med*, 37, 1023-1031, 1996.
 16. Linder KE, Chan YW, Cyr JE, et al. TcO(PnA.O-1-(2-nitroimidazole)) [BMS-181321], a new technetium-containing nitroimidazole complex for imaging hypoxia: synthesis, characterization, and xanthine oxidase-catalyzed reduction, *J. Med. Chem*, 37, 9-17, 1994.
 17. Çağlıyan O. Hipoksik Dokuların Görüntülenmesinde Radyofarmasötiklerin Kullanımı, E.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 2000, İzmir.
 18. Urtasun RC, Parliament MB, McEwan AJ, et al. Measurement of hypoxia in human tumours in human by non-invasive spect imaging of iodoazomycin arabinoside, *Br. J. Cancer*, 74, 209-212, 1996.
 19. Chapman JD. The detection and measurement of hypoxic cells in solid tumors, *Cancer*, 54, 2441-2449, 1984.
 20. Overgaard J. Sensitization of hypoxic tumour cells-clinical experience", *Int. J. Radiat. Biol*, 56, 801-811, 1989.
 21. Okada RD, Johnson III G, Nguyen BS, et al. ^{99m}Tc-HL91 "Hot spot" detection of ischemic myocardium in vivo by gamma camera imaging, *Circulation*, 97, 2557-2566, 1998.
 22. Menten NK. (Çeviri Editörü) Harrison iç hastalıklarında temel bilgiler I-II, Menteş kitabevi, İzmir, 1976, 275.
 23. Biskupiak JE, Grierson JR, Rasey JS, Martin GV, Krohn KA. Synthesis of an (iodovinyl) misonidazole derivative for hypoxia imaging, *J. Med. Chem*, 34, 2165-2168, 1991.
 24. Rasey JS, Krohn KA, Grunbaum Z, et al. Further characterization of 4-bromomisonidazole as a potential detector of hypoxic cells, *Radiat. Res*, 102, 76-85, 1985.
 25. Rasey JS, Grunbaum Z, Magee S, et al. Characterization of radiolabeled fluoromisonidazole as a probe for hypoxic cells, *Radiat. Res*, 111, 292-304, 1987.
 26. Koh WJ, Rasey JS, Evans JR, et al. Imaging of hypoxia human tumors with [F-18] fluoromisonidazole, *J. Nucl. Med*, 31, 756, 1990.
 27. Yang DJ, Wallace S, Cherif A, et al. Development of F-18-labeled Fluoroerythronitroimidazole as a PET agent for Imaging Tumor Hypoxia, *Radiology*, 194, 795-780, 1995.
 28. Martin GV, Caldwell JH, Rasey JS, et al. Enhanced binding of the hypoxic cell marker [3H]Fluoromisonidazole in ischemic myocardium, *J. Nucl. Med*, 30, 194-201, 1989.
 29. Martin GV, Biskupiak JH, Caldwell JS, Krohn KA. Characterization of iodovinylmisonidazole as a marker for myocardial hypoxia, *J. Nucl. Med*, 34, 918-924, 1993.
 30. Cerqueira M, Martin G, Embree L, et al. Enhanced binding of fluoromisonidazole in isolated rat myocytes during hypoxia, *J. Nucl. Med*, 29, 807, 1988.
 31. Tewson TJ. Synthesis of [18F] fluoroetanidazole: a potential new tracer for imaging hypoxia, *Nucl. Med. Biol*, 24, 755-760, 1997.
 32. Biskupiak JE, Krohn KA. Second generation hypoxia and imaging agents, *J. Nucl. Med*, 34, 411-413, 1993.
 33. Rasey JS, Biskupiak JE, Evans ML, Grierson JR, Krohn KA. A new iodinated nitroimidazole for imaging hypoxic tissue, *J. Nucl. Med*, 31, 756, 1990.
 34. Weinstein H, Reinhardt CP, Leppo JA. Direct detection of regional myocardial ischemia with Technetium-99m nitroimidazole in rabbits, *J. Nucl. Med*, 39, 598-607, 1998.
 35. Ballinger JR, Cowan DS, Boxen I, Zhang ZM Rauth, AM. Effect of hypoxia on the accumulation of technetium-99m-glucuronate and technetium-99m-gluconate by Chinese hamster ovary cells in vitro, *J. Nucl. Med*, 34, 242-245, 1993.
 36. Mannan RH, Somayaji VV, Lee J, et al. Radioiodinated 1-(5-iodo-5-deoxy-beta-D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole (Iodoazomycin Arabinoside: IAZA): A novel marker of tissue hypoxia, *J. Nucl. Med*, 32, 1764-1770, 1991.
 37. Mueller-Klieser W, Vaupel P, Manz R, Schmidseider R. Intracapillary oxyhemoglobin saturation of malignant tumours in humans, *Int. J. Radiat. Oncol*, 7, 1397-1404, 1981.
 38. Dische S. Radiotherapy and anaemia the clinical experience, *Radiother. Oncol*, 20, 35-40, 1991.