



Hedefe Yönelik Radyofarmasötiklerde Biyodağılım

Biodistribution Evaluation of Targeted Radiopharmaceuticals

© Gül Gümüşer, © Yasemin Parlak

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Öz

Klinik öncesi değerlendirme, radyofarmasötikler (RF) de dahil olmak üzere tüm ilaç geliştirme süreçlerinin temel ve vazgeçilmez aşamalarından biridir. Son yıllarda biyoloji, moleküler görüntüleme, radyokimya ve farmasötik kimya alanlarında kaydedilen önemli ilerlemeler; radyoizotopları hücresel ve moleküler düzeyde spesifik hedeflere yönlendirebilen yeni nesil hedefe yönelik RF'lerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler, özellikle radyoşayetli moleküllerin biyodağılımı, farmakokinetiği, hedef özgüllüğü, dozimetrisi ve toksite profillerinin klinik öncesi aşamalarda ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine yönelik gereksinimi artırmıştır. Bu derleme, hedefe yönelik RF'lerdeki güncel gelişmeleri ele almakta ve RF geliştirme sürecinde önemli bir yere sahip temel klinik öncesi araştırma parametrelerini incelemektedir. Özellikle biyodağılım çalışmalarının; hedef doku tutulumu, normal organ dağılımı, dozimetri, terapötik etkinlik ve güvenlik açısından klinik öncesi değerlendirmedeki kritik rolü vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hedefe yönelik radyofarmasötik, biyodağılım, klinik öncesi, lineer enerji transferi

Abstract

Preclinical evaluation constitutes an essential and integral component of the development process of radiopharmaceuticals (RPs). Advances achieved over recent decades in the fields of biology, molecular imaging, radiochemistry, and pharmaceutical chemistry have enabled the development of next-generation targeted RPs capable of delivering radioisotopes to specific cellular and molecular targets. These developments have significantly increased the need for comprehensive preclinical assessment of radiolabeled molecules, particularly with respect to their biodistribution, pharmacokinetics, target specificity, dosimetry, and toxicity profiles. This review discusses current advances in targeted RPs and highlights the fundamental preclinical research parameters involved in their development. In particular, the critical role of biodistribution studies in preclinical evaluation is emphasized in terms of target tissue uptake, normal organ distribution, dosimetry, therapeutic efficacy, and safety assessment.

Keywords: Targeted radiopharmaceuticals, biodistribution, preclinical studies, linear energy transfer

Giriş

Yeni nesil radyofarmasötikler (RF), radyonüklidlerin lezyonlara doğru şekilde ulaştırılmasını ve hedef dışı birikimin azaltılmasını sağlamak amacıyla hedefleyici vektörler kullanmaktadır. Bu yaklaşım, tümör tanısının ve tedavisinin etkinliğini ve biyogüvenliğini artırır. Güncel çalışmalar, farklı hastalık hedeflerine yönelik yeni RF'lerin geliştirilmesine odaklanmakta; bu ajanların *in vivo* değerlendirmelerinde yüksek tümör tutulumu,

uzamış lezyon retansiyonu ve klinik standartlarla uyumlu avantajlı farmakokinetik özellikler bildirilmiştir (1).

Radyoteranostik ajanlar, tümör tanısı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, günümüzde uygulama alanları nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve enflamatuvar süreçleri de kapsayacak şekilde genişlemektedir. Tanısal RF'ler, hasta seçimi, hastalık sınıflandırması ve tedavi planlamasında kritik rol oynayarak hedefe yönelik radyonüklid

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Gül Gümüşer, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta: fggumuser@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7103-232

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Gümüşer G, Parlak Y. Biodistribution evaluation of targeted radiopharmaceuticals. Nucl Med Semin. 2026;12:134-142



Copyright © 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

tedavilerinde terapötik sonuçların iyileştirilmesine önemli katkı sağlamaktadır (1).

Alfa ve Beta Yayıcılarının Radyofiziksel ve Radyobiyojik Özellikleri

Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu tarafından yayımlanan yaklaşık 1200 radyonüklid bulunmakta olup bunların yalnızca sınırlı bir bölümü klinik ve bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır (2).

Radyonüklidler; fiziksel yarı ömür, bozunma tipi, yayılan radyasyonun enerjisi, tümör dokusundaki tutulumu, biyolojik davranışı ve kullanım alanları açısından farklı fiziksel ve biyokimyasal özellikler göstermektedir. Bunun yanı sıra üretim yöntemleri, elde edilebilirlik ve radyokimyasal saflaştırma süreçleri de klinik kullanıma uygunluk açısından önemli parametrelerdir. Beta parçacıklarından farklı özelliklere sahip diğer bir radyasyon türü ise alfa parçacıklarıdır. Alfa parçacıkları, beta parçacıklarına kıyasla yüksek lineer enerji transferine (LET) ve düşük doku penetrasyonuna sahiptir. 2013 yılında geliştirilen ^{223}Ra RaCl_2 , ilk alfa parçacığı yayıcı RF olarak metastatik kanser tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır (3).

Marcu ve ark. (3) 2018 yılında alfa ve beta yayıcı parçacıkları klinik öncesi ve klinik çalışmalar temelinde küresel ölçekte karşılaştırmıştır. Ancak izotop üretimi ve saflaştırma teknolojilerindeki ilerlemeler ile astatin-211 (^{211}At), aktinyum-225 (^{225}Ac), bizmut-213 (^{213}Bi) ve kurşun-212 (^{212}Pb) gibi çeşitli alfa yayıcı radyonüklidler de yeni radyoilaşetleme yöntemlerinin geliştirilmesi, farklı kanser türleri için yeni terapötik seçeneklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu nedenle, yalnızca alfa yayıcılar değil, aynı zamanda beta yayıcı terapötik ajanların geliştirilmesinde de olumlu bir yön çizilebilmesi için, özellikle araştırmaların erken aşaması olan klinik öncesi çalışmalar temelinde güncellenmiş değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Alfa Yayıcılar

Enerji, LET, Doku Penetrasyonu ve Etki Mekanizması:

Alfa parçacıkları, dokularda sınırlı penetrasyon göstermeleri (genellikle yalnızca 50-80 μm) ve bu kısa mesafe boyunca yüksek LET'e sahip olmaları nedeniyle güçlü biyolojik etkiler sergileyen önemli radyasyon türleridir. Bu parçacıklar genellikle 5-9 MeV arasında enerjiye sahiptir ve farklı fiziksel yarı ömür gösterebilirler. Örneğin, ^{225}Ac yaklaşık 10 günlük uzun bir yarı ömre sahipken, ^{213}Bi yalnızca

45,6 dakikalık kısa bir yarı ömre sahiptir. Bununla birlikte, her iki radyonüklid de yaklaşık 80-100 keV/ μm aralığında LET değerleri oluşturarak benzer biyolojik etki profili gösterir. Bu son derece lokalize enerji bırakımı önemli bir avantajdır; çünkü çevredeki sağlıklı dokulara verilen hasarı en aza indirir ve alfa yayıcıları küçük tümörleri hedeflemek için ideal hale getirir (4).

Beta Yayıcılar

Enerji, LET, Doku Penetrasyonu ve Etki Mekanizması:

Beta parçacıkları, elektron veya pozitron yapısında, nispeten düşük kütleli parçacıklardır ve küçük boyutları nedeniyle alfa parçacıklarına kıyasla çok daha yüksek penetrasyona sahiptir. Bu beta yayıcıların daha uzun menzil, daha büyük veya daha yaygın tümörleri ya da heterojen ekspresyon paternine sahip lezyonları ışınlatabilmesine olanak tanır ve böylece daha geniş bir alanda daha homojen doz dağılımı sağlar (2). Çoğu beta parçacığı yaklaşık 0,1-1,0 keV/ μm LET değerine ve 50-2300 keV enerji aralığına sahiptir; bu değerler alfa parçacıklarına göre daha düşüktür. Beta yayıcılar genellikle benzer fiziksel yarı ömür değerleri gösterir. Örneğin, lutesyum-177 (^{177}Lu) ve iyot-131 (^{131}I) sırasıyla yaklaşık 6,6 ve 8,0 günlük yarı ömre sahiptir (3,4).

Temel Farklılıklar ve Terapötik Etkileri

Alfa ve beta yayıcılar arasındaki temel radyofiziksel farklılıklar, farklı terapötik sonuçlara yol açmaktadır. Alfa yayıcılar yüksek LET ve kısa menzilleri sayesinde küçük lezyonlar için son derece güçlü, lokalize bir doz bırakımı sağlar. Buna karşılık beta yayıcılar daha geniş bir "cross-fire" oluşturur; bu nedenle daha büyük tümör yüklerinde veya yaygın hastalık tablolarında daha uygundur. Alfa yayıcıların reaktif oksijen türlerinden bağımsız etki mekanizması, özellikle hipoksik tümör mikroçevrelerinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Hipoksi, beta yayıcı tedaviler için çoğu zaman zorluk oluştururken, alfa yayıcılar bu koşullarda etkili sitotoksik yanıt oluşturabilmektedir (3,4).

Klinik uygulamalarda ise radyonüklidler genel olarak iki temel grupta değerlendirilmektedir:

1. Tanısal görüntüleme amaçlı kullanılan radyoizotoplar,
2. Terapötik amaçlı kullanılan radyoizotoplar.

Radyonüklid görüntülemelerde tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) olmak üzere temel modalite vardır. Bu modalitelerde kullanılan radyonüklidler sırasıyla tek

foton yayıcılar ve pozitron yayıcılarıdır. Bu radyonüklidler daha kısa fiziksel yarı ömre sahip oldukları için hastaların maruz kaldığı radyasyon dozu azdır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan görüntüleme radyonüklidleri arasında teknesyum-99m (^{99m}Tc), flor-18 (^{18}F), galyum-68 (^{68}Ga) ve karbon-11 (^{11}C) yer almaktadır.

Terapötik radyonüklid seçimi yapılırken birkaç önemli unsur dikkate alınmalıdır. İlk olarak, radyonüklidin hedeflenen terapötik uygulama için uygun bir fiziksel yarı ömre sahip olması gerekir; terapötik radyonüklidler için uygun yarı ömür aralığı yaklaşık 6 saat ile 10 gün arasındadır (5). İkinci olarak, radyonüklidlerin tümör hücrelerini öldürebilecek yüksek LET'e sahip radyasyon yaymaları gerekmektedir. Bu özelliklere göre terapötik radyonüklidler üç gruba ayrılır: beta yayıcılar, alfa yayıcılar ve Auger elektron yayıcılarıdır (5).

Radyoteranostik

Radyoteranostik kavramı, hedef hücrelerin çoğunlukla tümör hücrelerinin aynı moleküler yapı kullanılarak hem görüntülenmesini hem de tedavi edilmesini ifade etmektedir. Böylece görüntülenen tümör hücrelerine hedefe yönelik sitotoksik bir yaklaşım sağlanırken sağlıklı dokular korunmuş olur (4).

Teranostik terimi tıp literatüründe ilk kez 2000'li yılların başında yer almış olsa da, prensibin kendisi nükleer tıp için yeni değildir. Teranostiğin ilk örneği 1941 yılında Dr. Saul Hertz'in hipertiroidili hastalarda tiroid hücrelerinin radyonüklid tedavisinde radyoiodu kullanmasıyla başlamıştır. O tarihten itibaren teranostik, nükleer tıp ve moleküler görüntülemenin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir.

Başarılı bir "teranostik çift" için uygun tanısal ve terapötik radyonüklidin seçimi kritik öneme sahiptir ve yalnızca sitotoksik radyasyon emisyon tipini değil, aynı zamanda LET ve fiziksel yarı ömürleri de dikkate alınmalıdır. Radyokimya ve radyofarmasi alanındaki gelişmeler; yeni radyoışaretleme teknikleri ve şelatörlerle birlikte bu alanı geliştirmiştir (4). Tümörlerin görüntülenmesi, tedaviye yanıt verme olasılığı yüksek bölgelerin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin izlenmesi sayesinde radyoteranostik, günümüze kadar kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarından biri haline gelmiştir (6).

Lutathera (^{177}Lu)-dodekan tetraasetik asit tyr³-oktreatat [DOTATATE]), Pluvicto (^{177}Lu)-prostat spesifik membran antijeni [PSMA]-617) ve bunların tamamlayıcı tanısal ajanları olan [^{68}Ga]-Ga-DOTATATE ile [^{68}Ga]-Ga-

PSMA-11'in *Food and Drug Administration* tarafından onaylanmasının ardından, hedefe yönelik RF temelli teranostik uygulamalar onkolojide klinik pratiğe giderek daha fazla entegre edilmekte ve bu durum RF'ler için yeni bir dönemin başlamasına yol açmıştır (1).

Hedefe Yönelik RF Geliştirilmesinde Temel Klinik Öncesi Araştırma Parametreleri

Hücre Bağlanma/İnternalizasyon/Canlılık/Hücre Öldürme Testleri

In vitro testler, RF'lerin özgülüğünü ve intrinsik sitotoksik potansiyelini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Temel parametreler arasında şunlar yer almaktadır:

- Dissosiasyon sabiti (K_D),
- Maksimum bağlanma bölgesi sayısı ($B_{\max}$),
- Bağlanma yüzdesi,
- İnternalizasyon yüzdesi,
- Yarı maksimal inhibitör konsantrasyon (IC_{50}),
- Gözlenen hücre canlılığı azalması.

Düşük K_D değerleri daha yüksek afiniteyi gösterirken, yüksek $B_{\max}$ değeri hedef hücrenin çok sayıda bağlanma bölgesine veya reseptöre sahip olduğunu göstermektedir.

RF'lerde bağlanma yüzdesi, RF'lerin hedefe ne kadar bağlandığını ifade eder. Örneğin, yapılan bir çalışmada, 4 saatlik inkübasyon sonrasında ^{99m}Tc işaretlemesinin $10,45 \pm 0,45$ 'inin LNCaP hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir (7).

Hücre membranına bağlanmanın ardından, hücre içerisine alınan RF miktarı ölçülmektedir. İnternalizasyon testleri, ajanların pasif difüzyon veya aktif mekanizmalar yoluyla hücre içi ortama girme yeteneği hakkında bilgi verir. Hücre bağlanmasını takiben yüksek internalizasyon oranı, radyofarmasötüğün yalnızca hücre yüzeyine bağlanmadığını, aynı zamanda hücre içine alındığını göstermektedir (8).

Düşük IC_{50} değerleri ise ajanların tümörlerdeki biyolojik süreçlerin %50'sini inhibe etme açısından daha yüksek potansiyele sahip olduğunu ifade eder. Son olarak, hücre canlılığı testleri hayatta kalan hücre yüzdesini değerlendirmektedir. Etkili RF'ler, yaşayan hücre oranını belirgin şekilde azaltmaktadır. Yine yapılan bir çalışmada, ^{131}I ile uygulanan 10, 20 ve 60 Gy radyasyon dozlarının TFK-1 hücre hattında apoptoza neden olarak hücre canlılığını %61'e kadar azalttığı ve bu etkinin radyasyon dozu ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (9).

Diğer bir çalışmada da, 100 kBq/mL ^{225}Ac -DOTA-SP uygulaması, 72 saatlik inkübasyon sonrasında hücre canlılığını %80'e düşürmüştü; tedavinin 5. ve 6. günlerinde ise bu oranı %50'ye kadar azaltmaya devam etmiştir. Zaman içindeki hücre canlılığı farklılıkları, alfa parçacıklarının oluşturduğu ciddi çift zincir deoksiribonükleik asit (DNA) kırıklarından kaynaklanmaktadır. Akış sitometrisi analizlerinde, geç apoptozun temel ölüm mekanizması olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, hücrelerin G2/M (hazırlık) fazında oluşan DNA hasarını onaramaması ve bu nedenle mitoz fazına geçememesidir (8).

Biyodağılım Çalışmaları

Biyodağılım ve dozimetri çalışmaları, RF'lerin çeşitli organlardaki dağılımını ve ilgili organların maruz kaldığı radyasyon dozunu değerlendirmek amacıyla deney hayvanlarında gerçekleştirilir. Genel olarak tek bir hayvan türü yeterli kabul edilmekte olup, planlanan endikasyon yalnızca tek bir cinsiyete özgü değilse (örneğin, erkeklerde prostat kanseri veya kadınlarda over kanseri gibi durumlar hariç); her iki cinsiyet de değerlendirmeye dahil edilmektedir.

Biyodağılım çalışmalarının tasarımı, doz, uygulama yolu, eşzamanlı kullanılan ilaçlar ve etkilenmesi beklenen organlar açısından RF'nin klinik değerlendirmedeki planlanan kullanımını doğru şekilde yansıtmalıdır. Özellikle karaciğer, böbrekler ve kemik iliği dikkatle değerlendirilmesi gereken kritik organlardır.

Dozimetri değerlendirmesi, uygulama sonrasında yeterli süre boyunca her organ için aktivite-zaman eğrilerinin integrasyonunu içermelidir. Radyonüklidin doğal bozunma zincirinde kız ürünler bulunuyorsa, bu ürünler de biyodağılım ve dozimetri çalışmalarına dahil edilmelidir.

Hayvanlardan elde edilen biyodağılım verileri, insanlarda dozimetriyi tahmin etmek amacıyla kullanılır. Bununla birlikte, klinik çalışma başlatıldıktan sonra insan dozimetrisinin doğrudan hastalarda doğrulanması da gerekmektedir.

Ek olarak, biyodağılım ve dozimetri çalışmalarına klinik vital bulguların, vücut ağırlığının, hematolojik parametrelerin ve serum biyokimyasal analizlerinin dahil edilmesi önerilmektedir. Bu veriler, radyasyona bağlı toksisitenin değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği gibi, hesaplanan organ dozimetri değerlerinin tahmini organ radyasyon toksisitesine dönüştürülmesinde de yardımcı olmaktadır (6).

Klinik öncesi biyodağılım çalışmaları, geliştirilen RF'lerin hedef tümördeki tutulumu, normal organ dağılımı, farmakokinetiği ve potansiyel toksisite profillerinin değerlendirilmesinde temel basamaklardan biridir. Bu çalışmalar genellikle tümör taşıyan deney hayvanlarında gerçekleştirilmekte olup, ajanların *in vivo* davranışlarının kantitatif olarak analiz edilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle teranostik ajanların klinik uygulamaya translasyonunda biyodağılım verileri kritik öneme sahiptir; çünkü tümör tutulumu ile hedef dışı organ birikimi arasındaki denge, tedavi etkinliği ve güvenliğini doğrudan etkilemektedir (10).

Biyodağılım analizlerinde sıklıkla subkutan tümör modelleri kullanılmaktadır. Örneğin pankreatik kanser modeli olan Panc02 tümürlü farelerde gerçekleştirilen bir çalışmada, hayvanlar farklı zaman noktalarında değerlendirilmek üzere deney gruplarına ayrılmıştır. RF ajan intravenöz olarak uygulandıktan sonra hayvanlar belirlenen zaman aralıklarında sakrifiye edilerek ve tümör dokusu ile karaciğer, böbrek, dalak, akciğer, kalp, kan, kas ve kemik gibi kritik organlar diseke edilmiştir. Toplanan dokuların yaş ağırlıkları ölçülüp radyoaktivite düzeyleri gama sayacı kullanılarak belirlenmiştir (11).

Elde edilen veriler genellikle gram başına enjekte edilen doz yüzdesi (%ID/g) olarak ifade edilmektedir. Bu parametre, RF'nin belirli bir dokuda ne kadar biriktiğini gösteren temel kantitatif göstergelerden biridir. Yüksek tümör %ID/g değerleri, ajanın hedef dokuda etkin şekilde biriktiğini gösterirken; düşük normal organ tutulumu daha güvenli biyodağılım profiline işaret etmektedir. Ayrıca zamana bağlı biyodağılım analizleri, ajanların tümördeki retansiyon süresi ile normal dokulardan temizlenme kinetiğinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (11).

Klinik öncesi biyodağılım çalışmalarında farklı ligand veya RF'lerin karşılaştırmalı analizleri de yaygın olarak yapılmaktadır. Örneğin ^{68}Ga -Ga-fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü (FAPI)-RGD ajanının biyodağılım özellikleri, ^{68}Ga -Ga-FAPI-02 ve ^{68}Ga -Ga-c(RGDfK) gibi referans ajanlarla karşılaştırılarak değerlendirilebilmektedir. Bu tür karşılaştırmalar sayesinde yeni geliştirilen ajanların tümör hedefleme kapasitesi, farmakokinetik avantajları ve potansiyel klinik üstünlükleri ortaya konulabilmektedir (12).

Bunun yanında biyodağılım çalışmaları yalnızca tümör tutulumu açısından değil, aynı zamanda dozimetri ve toksisite öngörüsü açısından da önem taşımaktadır.

Özellikle böbrekler, tükürük bezleri ve kemik iliği gibi kritik organlarda yüksek ve kalıcı tutulum gözlenmesi, olası radyotoksosite riskini düşündürmektedir. Bu nedenle biyodağılım verileri, maksimum tolere edilebilir dozun (MTD) belirlenmesi ve güvenli tedavi protokollerinin oluşturulmasında temel rol oynamaktadır. Bu çalışmaların tasarımı, ajan için planlanan endikasyonları yansıtır. Örneğin, klinik öncesi çalışmalarda prostat kanseri için kullanılan PC-3 PIP hücre hattı, ajanın tümördeki birikimini ve retansiyonunu gözlemlemek amacıyla kullanılabilir (13).

Biyodağılım profilleri, bir radyofarmasötüğün klinik potansiyelinin kritik belirleyicileridir; çünkü tümörde birikim ile hedef dışı temizlenme arasındaki denge, etkinlik ve güvenliği doğrudan etkiler. DOTA ile konjuge edilen ve ^{225}Ac ile işaretlenen hTAB004 antikoru, kritik organlarda hedef dışı tutulum %10 ID/g'nin altında kalırken, tümörde % 65 ± 15 ID/g gibi yüksek bir tutulum göstermiştir. Bu ajan, hayvan modellerinde çalışma sonuna kadar (52 gün) %100 sağkalım sağlamıştır (14).

Bu durum, büyük olasılıkla ^{225}Ac 'nin 9,9 günlük uzun fiziksel yarı ömrü ile hTAB004 antikorusunun uzun dolaşım süresi ve biyolojik yarı ömrünün eşleşmesinden kaynaklanmaktadır. Böylece, ^{225}Ac vücuttan atılmadan önce sitotoksik potansiyelini maksimum düzeyde kullanabilmektedir (14).

Dozimetri

Klinik öncesi biyodağılım verileri hem tümörlerde hem de kritik normal organlarda absorbe edilen radyasyon dozunun nicel olarak belirlenmesini sağlar ve MTD saptanması ile dozu sınırlayan organların belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Temel parametreler arasında tümör, böbrekler, dalak, akciğerler ve kırmızı kemik iliği için ortalama absorbe doz değerleri (Gy/MBq veya mGy/kBq cinsinden) yer almaktadır. Belirli bir organda yüksek ortalama absorbe doz saptanması, o organın dozu sınırlayan organ olduğunu göstermektedir. Bu nedenle uygulanan aktivite (Bq), ilgili organ için belirlenen eşik radyasyon dozunun (Gy) aşmamalıdır; bu sınır değer RF'nin MTD'sini temsil etmektedir (4).

Örneğin, eksternal ışın radyoterapisi verilerine dayanan yayımlanmış eşik doz değerlerine göre, tüm böbrek hacminde 18-23 Gy aralığında absorbe doz oluşmasının 5 yıl içerisinde böbrek hasarı riskini %5 oranında artırabileceği bildirilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, uygulanan dozların MTD'yi aşması durumunda böbrek hasarı riski; aminoasitlerin (lizine ve arjinine) ve poligelinlerin (örneğin, gelofusin [Braun]) birlikte uygulanmasıyla azaltılabilmektedir (4).

Toksikoloji

Terapötik RF'lerin toksikolojik değerlendirilmesinde hem radyonüklid kaynaklı toksisite hem de ligand kaynaklı toksisite değerlendirilmelidir. Biyodağılım ve dozimetri analizleri tamamlandıktan sonra elde edilen veriler, radyasyona bağlı toksisitenin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu değerlendirme; ölçülen organ dozimetri değerlerinin, bilimsel literatürde tanımlanan yöntemler ve organ-spesifik dozimetri ile ilgili organ toksisiteleri arasındaki ilişkiye dair genel bilimsel bilgiler kullanılarak organ toksisite tahminlerine dönüştürülmesiyle gerçekleştirilmektedir. Ayrıca biyodağılım çalışmaları sırasında elde edilen klinik vital bulgular ve organ değerlendirme verileri de dozimetrik hesaplamalara ek olarak kullanılabilir (2).

Vektör kaynaklı toksisite ise, tanısal RF'lerde ve radyoaktif olmayan farmasötiklerde ligand toksisitesinin değerlendirilmesine benzer şekilde, "soğuk" farmasötik (radyoaktif olmayan form) kullanılarak incelenmelidir. Çalışma tasarımı; uygulama sayısı ve doz açısından klinikte planlanan kullanım koşullarını doğru biçimde yansıtmalıdır. Dozimetri ve biyodağılım çalışmalarında kullanılan aynı hayvan türünün, ligand kaynaklı radyotoksitenin değerlendirilmesinde de kullanılması önerilmektedir.

Bazı durumlarda, ilk insan çalışmaları, hastalarda optimal kütle dozunu belirlemek amacıyla ajanın toplam kütlelerinin kademeli artırılmasını içerebilmektedir. Bu gibi durumlarda, ligand kaynaklı toksisite değerlendirmesinde kullanılan soğuk farmasötüğün miktarı, klinik uygulamada kullanılacak en yüksek olası kütleyi temsil etmelidir. Genel olarak, hayvanlardaki toksisite değerlendirmelerinde insan kütle dozunun, hayvan vücut ağırlığına göre uyarlanmış en az 100 katı dozların kullanılması önerilmektedir (2).

Terapötik RF'ler için genellikle ek genotoksosite, üreme toksisitesi veya karsinojenite testlerine ihtiyaç duyulmamaktadır; çünkü beta ve alfa radyasyonunun DNA hasarına yol açan doğal olarak genotoksik etkiler gösterdiği bilinmektedir (1,2).

Radyoişaretli İlaç Adayları ile Klinik Öncesi Çalışmalar

Değerlendirme aşamasındaki ilaç molekülleri uygun radyonüklidlerle işaretlenebilmektedir. Uygun radyonüklidin seçiminde hem ilacın kimyasal yapısı hem de biyolojik yarı ömrü dikkate alınmalıdır (15).

Kısa yarı ömürlü PET radyonüklidleri olan ^{11}C ve ^{18}F , genellikle küçük organik moleküllerin işaretlenmesinde kullanılmaktadır. Buna karşılık, biyolojik ajan temelli adaylar özellikle polipeptidler ve monoklonal antikorlar için daha uzun yarı ömre sahip radyometal tanısıal radyonüklidler tercih edilmektedir. Bunlar arasında bakır-64 (^{64}Cu), ^{177}Lu , indiyum-111 (^{111}In) ve zirkonyum-89 (^{89}Zr) yer almaktadır.

Geliştirilmekte olan radyoişaretli ilaçlarla gerçekleştirilen klinik öncesi çalışmalar; hedef bölgenin kesin lokalizasyonu ve farmakokinetik özellikler gibi çeşitli farmakolojik parametrelerin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (15).

Biyodağılım Çalışmalarında Uygulama ve Örneklem

RF'nin uygulanması, ajanın sistemik dolaşıma güvenilir şekilde ulaşmasını sağlayacak ve hayvanda minimum rahatsızlık oluşturacak biçimde gerçekleştirilmelidir. Klinik öncesi çalışmalarda en yaygın kullanılan uygulama yöntemleri intravenöz ve intraperitoneal enjeksiyonlardır (15,16).

RF'lerin intravenöz enjeksiyonlarında kateter kullanımı sıklıkla önerilmektedir; çünkü önceden yerleştirilmiş bir kateter aracılığıyla enjeksiyon yapılması, radyoaktif sıvının elde tutulma süresini azaltmaktadır. Ayrıca yanlışlıkla damar dışına enjeksiyon yapılma riski de en aza indirilmektedir.

Enjeksiyonlar ve kan örneklemeleri aseptik teknik kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Kullanılan donanım deney hayvanı türüne uygun olmalıdır. Örneğin, küçük hayvanlarda daha ince iğneler kullanılmalıdır. Bununla birlikte, uygulanacak maddenin viskozitesi de iğne seçimi sırasında dikkate alınmalıdır. Daha yoğun ve viskoz sıvılar için daha geniş çaplı iğneler tercih edilmelidir (17).

Uygulama sırasında hayvanlarda oluşabilecek stresi en aza indirmek amacıyla deney hayvanlarının anestezi altında tutulması önerilmektedir. Önerilen uygulama hacimleri, hayvan türüne ve uygulama yoluna göre değişiklik gösterir. Genel olarak uygulanan maddenin hacmi mümkün olduğunca küçük tutulmalı ve fizyolojik sınırlar içerisinde kalmalıdır. Klinik öncesi çalışmalarda, kandaki veya plazmadaki radyoaktivite konsantrasyonunu belirlemek, plazmadaki RF'nin serbest fraksiyonunu ölçmek ve radyoaktif metabolitleri incelemek amacıyla düzenli olarak kan örneklemesi yapılmalıdır. Kan örneklemesi işlemleri yalnızca seçilen teknik ve donanım konusunda tam eğitilmiş personel

tarafından gerçekleştirilmelidir. Tüm bu işlemler hayvan anestezi altında iken yapılmalıdır.

Alınan kan hacmine ve kan çekim hızına bağlı olarak, kan örneklemesi hayvanda fizyolojik yanıt oluşturabilmektedir. Bu nedenle hem alınan kan miktarı hem de örneklemme hızı mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır (2,18).

Organ Biyodağılımı

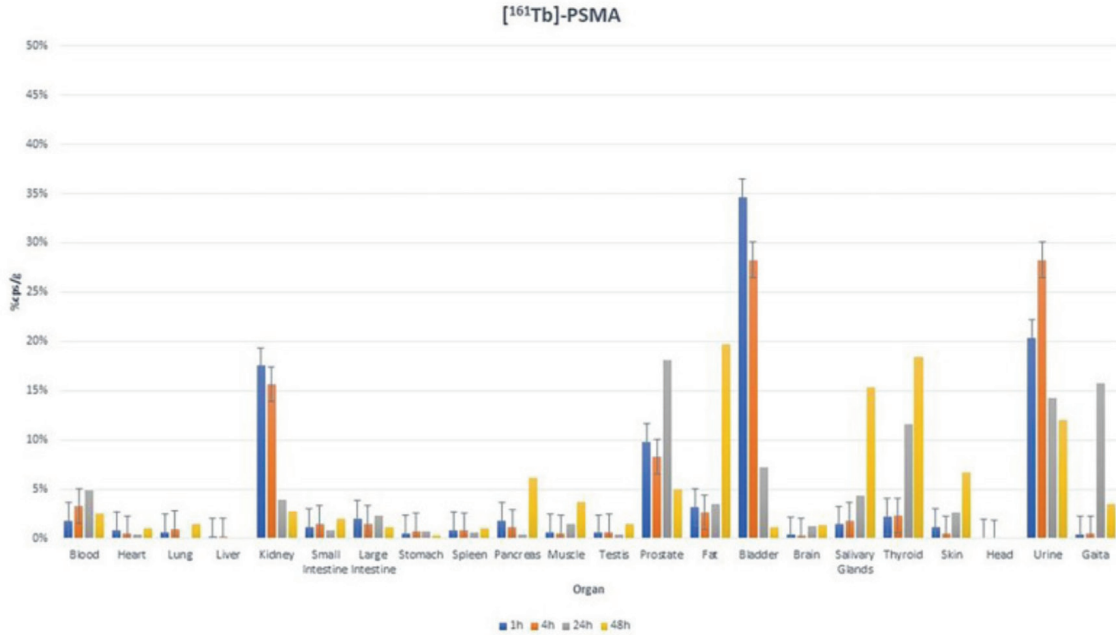
Ex vivo organ dağılım çalışmaları, enjeksiyon sonrasında belirli bir zaman aralığında RF'nin hayvan vücudu içerisindeki dağılımını ve retansiyonunu kantitatif olarak hesaplamayı amaçlamaktadır. Bu tür çalışmalarda RF hayvana uygulanmakta, belirlenen dağılım süresinin ardından hayvan sakrifiye edilmekte ve ilgili organlar ile dokular diseke edilerek biriken radyoaktivitenin ölçümü gerçekleştirilmektedir (2).

Şekil 1'de Uygur ve ark.'nın (19) albino Wistar sıçanlarında yaptığı çalışmada [^{161}Tb]-PSMA-617'nin biyodağılım sonuçları görülmektedir. Yirmi dört saatlik bir zaman dilimi içinde böbrek, mesane ve idrar kompartmanlarında bileşiğin dikkate değer bir konsantrasyonda birikimi izlenmiştir. Böbrek dokularına yönelik bu spesifik eğilim, [^{161}Tb]-PSMA-617 için atılım yolunun böbrekler olduğunu vurgulamaktadır. Kırk sekiz saatlik zaman noktasında pankreas, kas sistemi, yağ dokusu, tükürük bezleri ve tiroid dahil olmak üzere belirli anatomik bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme kaydedilmiştir (19).

Biyodağılım Yöntemi

RF uygulamasından sonra hayvanlar gerekirse bireysel kafeslerine geri alınabilmektedir. Bu durumda kontaminasyon riskini azaltmak amacıyla her kafeste yalnızca bir hayvan bulundurulması önerilir. İdrar ve dışkının ayrı toplanmasına olanak sağlayan metabolik kafesler, ekskresyon paternlerinin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlamaktadır; ancak bu sistemler pahalıdır ve fazla alan gerektirmektedir.

Belirlenen inkübasyon süresinin sonunda hayvanlar sakrifiye edilmelidir. Kan örnekleri, pıhtı oluşumunu önlemek amacıyla sakrifikasyonun hemen ardından veya terminal derin anestezi altında kardiyak ponksiyon yoluyla alınmalıdır. Bu yöntemle farelerden yaklaşık 1 mL'ye kadar kan örneği elde edilebilmektedir. Eritrosit hemolizini önlemek amacıyla kan örneklemesinde 23-26 G çapında iğnelerin kullanılması önerilmektedir.



Şekil 1. Terbium-161 (Tb-161) PSMA'nın biyodağılım çalışması (19)
PSMA: Prostat spesifik membran antijeni

Kan örneklemesinin ardından hayvan diseke edilmekte ve radyoaktivite ölçümü için ilgili organlar ve dokular çıkarılmaktadır. Bu dokular bütün halde uygun bir gama prob veya düz yatak geometrilili dedektör kullanılarak ölçülebileceği gibi, temsil edici bir doku örneği sayım tüpüne alınarak kuyu tipi gama sayacı ile de ölçülebilmektedir (18).

Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Biyodağılım çalışmalarında kullanılacak zaman noktaları, RF'nin fiziksel yarı ömrüne ve planlanan klinik uygulamaya göre seçilmektedir. Zaman noktaları; ilgi bölgesindeki uptake ve retansiyon paternini, hedef dışı tutulumları ve olası *washout* süreçlerini kapsayacak şekilde belirlenmelidir. Böylece *ex vivo* biyodağılım çalışmaları, RF'nin *in vivo* dağılımı ve farmakokinetiği hakkında kapsamlı bilgi sağlamaktadır.

Kısa ve orta yarı ömürlü radyonüklidler için, başlangıç aktivitesine bağlı olarak en az bir fiziksel yarı ömür boyunca *in vivo* dağılımın değerlendirilmesi önerilmektedir. Örneğin, miyokard perfüzyon ajanlarının enjeksiyondan birkaç dakika sonra kalpte tutulması, tümör hedefli radyoışaretli antikorların ilgi bölgesinde optimal tutulumu ulaşması için 24 saat veya daha uzun süre gerekebilmektedir.

Radyoaktivite ölçümü için çıkarılacak organ ve dokuların seçimi de RF'nin yapısına, olası metabolitlerine veya bozunma ürünlerine ve planlanan klinik uygulamaya bağlıdır. Organ ve doku seçiminde dikkate alınan temel kriterlerden biri hedefin varlığı veya yokluğudur. Örneğin, beyin reseptör görüntüleyicilerinde spesifik beyin bölgeleri, tümör ajanlarında implante edilen tümör dokularını hedefleyen bölgeler olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık, hedef/non-hedef kontrastını belirlemek amacıyla reseptör içermeyen beyin bölgeleri, iskelet kası, kardiyak kas, tam kan veya plazma gibi hedef bulunmayan dokular da analiz edilmektedir (2,18).

1. RF'nin ekskresyonunda rol alan organlar (örneğin, üriner atılım için böbrekler ve mesane; hepatobilyer atılım için karaciğer, safra kesesi ve barsaklar).
2. RF'nin immün sistem tarafından tanınmasında rol oynayan organlar (özellikle büyük moleküller veya nanopartiküller için karaciğer, dalak, akciğerler ve lenf düğümleri).
3. Metabolik enzimler tarafından RF'den ayrılan radyonüklidin biriktiği "sink" dokular (örneğin, ^{18}F işaretli bileşikler için kemik, ^{64}Cu işaretli bileşikler için karaciğer, radyoiyotlu bileşikler için mide ve tiroid bezi).

4. Eğer intravenöz enjeksiyonun tam olarak başarılamadığı ve RF'nin bir kısmının enjeksiyon bölgesinde kaldığı düşünülüyorsa, enjeksiyon bölgesinin (örneğin, kuyruğun ilgili kısmı) diseke edilmesi de gerekebilir.

Ex vivo biyodağılım değerlendirmesi için sıklıkla çıkarılan organlar arasında karaciğer, barsak, safra kesesi, mide, böbrek, kalp, akciğer, dalak, beyin ve tiroid yer almaktadır. Diseksiyon sırasında damarların zarar görmesini en aza indirmek için dikkatli çalışılmalıdır. Organların yüzeyindeki kanı uzaklaştırmak amacıyla organların serum fizyolojik veya fosfat tamponlu salin ile hafifçe yıkanması ve daha sonra yüzey neminin emici materyal ile kurulanması önerilmektedir.

Her organ ayrı ayrı tartılmakta ve ilişkili radyoaktivite gama sayacı veya gama spektrometresi ile ölçülmektedir. Tüm radyoaktivite ölçümleri arka plan düzeltmesi uygulanarak değerlendirilmelidir. Ayrıca enjeksiyon bölgesinde temizlenmeden kalan radyoaktivite fraksiyonunun da toplam enjekte edilen dozdan çıkarılması önemlidir. İntravenöz uygulamalarda bu bölge genellikle kuyruk venidir ve burada kalan aktivitenin toplam enjekte edilen radyoaktivitenin %5-7'sinden fazla olmaması beklenmektedir.

Kan, kas ve kemik dokularındaki toplam radyoaktivitenin ölçülmesinde, her dokudan temsil edici örnekler alınmakta, tartılmakta ve dikkatlice sayılmaktadır. Ölçülen örnek aktivitesi kullanılarak bu dokulara ait toplam doz tahmin edilmektedir. Bu hesaplamalarda hayvan modellerinde toplam vücut ağırlığının yaklaşık:

- %7-8'inin kan,
- %10'unun iskelet dokusu,
- %40'ının kas dokusu, olduğu varsayılmaktadır.

Ex vivo biyodağılım çalışmalarında toplam enjekte edilen dozun belirlenmesinde iki temel yöntem kullanılmaktadır (18):

1. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası Şırınga Aktivitesinin Ölçülmesi

Bu yöntemde şırınganın enjeksiyon öncesi ve sonrası aktivitesi ölçülerek toplam enjekte edilen aktivite hesaplanmakta, ardından organ ölçüm zamanına göre bozunma düzeltmesi uygulanmakta ve gama sayacının duyarlılığı ile ilişkilendirilmektedir.

2. Standart Çözelti Hazırlanması

Bu yöntemde bilinen miktarda RF çözeltisi, 1-2 mL salin/PBS içerisinde 5-10 mL'lik vial içerisinde standart olarak hazırlanmaktadır. Bu protokolde enjekte edilen RF miktarının tam olarak belirlenebilmesi için her şırınga enjeksiyon öncesi ve sonrası dikkatlice tartılmaktadır.

Standart çözelti, her organ seti ile sayılmakta ve her hayvan için gerçek enjekte edilen dozun hesaplanmasında kullanılmaktadır. Bu yöntem ek işlem gerektirse de, toplam enjekte edilen aktivitenin radyonüklid bozunması ve gama sayacı duyarlılığı açısından düzeltilmesi gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır.

Ölçülen organ ağırlıkları ve ilişkili radyoaktivite değerleri daha sonra uygulanan RF'nin dağılımını gösterecek şekilde işlenmektedir. Sonuçlar genellikle:

- Organ başına toplam enjekte edilen doz yüzdesi (%ID),
- Gram doku başına enjekte edilen doz yüzdesi (%ID/g) olarak ifade edilmektedir. Otomatik organ sayaçları, verileri işleyerek sonuçları doğrudan sağlayabilen dahili yazılımlara sahip olabilmektedir.

Her zaman noktası için organlar ve bunlara ait aktivite değerlerini içeren tablolar hazırlanmalıdır. Daha sonra bu tablolar, her organ için %ID/g veya toplam %ID değerlerini gösteren grafiklere dönüştürülebilmektedir. Böylece farklı zaman noktalarındaki izleyici dağılım paternleri karşılaştırılarak radyoizleyicinin genel farmakokinetik profili ortaya konulabilmektedir (2,6).

Sonuç

RF'lerde biyodağılım alanında gelecek gelişmeler kişiselleştirilmiş dozimetri, yapay zeka destekli organ segmentasyonu, dinamik PET/SPECT kantifikasyonu, çift hedefli ajanlar, yeni radyonüklidler ve akıllı taşıyıcı sistemler etrafında şekillenecektir. Özellikle tümör hücresi ile tümör mikroçevresini birlikte hedefleyen ajanlar daha dengeli biyodağılım ve daha yüksek terapötik indeks sağlayabilir.

RF'lerde biyodağılım, tanısal görüntülemeye radyonüklid tedaviye kadar nükleer tıbbın bütün uygulamalarında belirleyici bir kavramdır. Başarılı bir RF yalnızca hedefe bağlanan bir molekül değil; stabil, güvenli, öngörülebilir klirens sahip, kritik organ tutulumunu sınırlayan ve kantitatif dozimetriye uygun olmalıdır.

Gelecekte biyodağılımın daha hassas kontrolü ve kişiselleştirilmiş dozimetri yaklaşımları, RF'lerin klinik değerini önemli ölçüde artıracaktır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10:1.
2. International Atomic Energy Agency. Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2023. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 8. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB2031_web.pdf
3. Marcu L, Bezak E, Allen BJ. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: in vitro, in vivo and clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;123:7-20.
4. L Luhung A, Hasanah AN, Ramdhani D. Radiopharmaceutical: an update and comparison of preclinical investigation result of alpha and beta emitter radioisotope. *Drug Des Devel Ther*. 2026;20:570831.
5. Stokke C, Kvasheim M, Blakkisrud J. Radionuclides for targeted therapy: physical properties. *Molecules*. 2022;27:5429.
6. Duan H, Iagaru A, Aparici CM. Radiotheranostics - precision medicine in nuclear medicine and molecular imaging. *Nanotheranostics*. 2022;6:103-117.
7. Fuscaldi LL, Sobral DV, Durante ACR, et al. Radiochemical and biological assessments of a PSMA-I&S cold kit for fast and inexpensive ^{99m}Tc-labeling for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *Front Chem*. 2023;11:1271176. Erratum in: *Front Chem*. 2024;12:1539768.
8. Majkowska-Pilip A, Rius M, Bruchertseifer F, et al. In vitro evaluation of 225 Ac-DOTA-substance P for targeted alpha therapy of glioblastoma multiforme. *Chem Biol Drug Des*. 2018;92:1344-1356.
9. Brito AF, Abrantes AM, Teixo R, et al. Iodine-131 metabolic radiotherapy leads to cell death and genomic alterations through NIS overexpression on cholangiocarcinoma. *Int J Oncol*. 2020;56:709-727.
10. Tran HH, Yamaguchi A, Manning HC. Radiotheranostic landscape: a review of clinical and preclinical development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52:2685-2709.
11. Sun F, Zhu Q, Li T, et al. Regulating glucose metabolism with prodrug nanoparticles for promoting photoimmunotherapy of pancreatic cancer. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8:2002746.
12. Zang J, Wen X, Lin R, et al. Synthesis, preclinical evaluation and radiation dosimetry of a dual targeting PET tracer [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-RGD. *Theranostics*. 2022;12:7180-7190.
13. Boinapally S, Alati S, Jiang Z, et al. Preclinical evaluation of a new series of albumin-binding ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-based low-molecular-weight radiotherapeutics. *Molecules*. 2023;28:6158.
14. Kelly VJ, Wu ST, Gottumukkala V, et al. Preclinical evaluation of an ¹¹¹In/²²⁵Ac theranostic targeting transformed MUC1 for triple negative breast cancer. *Theranostics*. 2020;10:6946-6958.
15. Crişan G, Moldovean-Cioroianu NS, Timaru DG, Andrieş G, Căinap C, Chiş V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT imaging: a literature review over the last decade. *Int J Mol Sci*. 2022;23:5023.
16. Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011;50:600-613.
17. Máthé D, Balogh L, Polyák A, et al. Multispecies animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of ¹⁷⁷Lu-EDTMP, a potential bone pain palliation agent. *Nucl Med Biol*. 2010;37:215-226.
18. Diehl KH, Hull R, Morton D, et al.; European Federation of Pharmaceutical Industries Association and European Centre for the Validation of Alternative Methods. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol*. 2001;21:15-23.
19. Uygur E, Sezgin C, Parlak Y, et al. The radiolabeling of [¹⁶¹Tb]-PSMA-617 by a novel radiolabeling method and preclinical evaluation by in vitro/in vivo methods. *Res Sq [Preprint]*. 2023;rs.3.rs-3415703.