

Ülseratif kolitisli hastaların değerlendirilmesinde Tc 99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi

Tc 99m labelled leucocyte scintigraphy in ulcerative colitis

Dr. M. Enver DOLAR, Dr. Sıddık GÜLSÜN, Dr. Macit GÜLTEN, Dr. S. Giray NAK,
Dr. Mahmut ÖZTÜRK, Dr. Tayyar AKBUDAR, Dr. Faruk MEMİK

Uludağ Üniversitesi Gastroenteroloji, Nükleer Tıp Bilim Dalı, Bursa

ÖZET: Endoskopik ve histopatolojik incelemeler, inflamatuvar barsak hastalıklarında tanının konması yanında, hastalığın yaygınlığının ve aktivitesinin saptanması da, hastanın takibi ve tedavinin yönlendirilmesinde en önemli yöntemler olmakla beraber zaman zaman birtakım kısıtlamalar ortaya çıkmaktadır. Biz bu çalışmamızda 13 ülseratif kolitisli hastada hastalığın aktivite ve yaygınlığının değerlendirilmesinde Tc 99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin değerini, prospektif olarak inceledik. Sintigrafinin aktif barsak segmentlerini göstermedeki sensitivitesi %95, spesifitesi %96, pozitif tanımlama değeri %97, negatif tanımlama değeri %92 ve tanısız doğruluk oranında %95 olarak saptandı. Sintigrafik aktivite skoru; hem endoskopik, hem histopatolojik, hem de klinik aktivite skoru ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde uyumlu bulundu ($p<0.05$). Sonuç olarak, Tc 99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin, ülseratif kolitisli hastalarda primer tanı aracı olan endoskopik ve histopatolojik metodların yerini tutmamakla beraber hastalığın aktivite ve yaygınlığını belirlemede, duyarlı ve güvenilir alternatif bir yöntem olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: **Tc 99m HMPAO, lökosit sintigrafisi, ülseratif kolitis**

SON yıllarda radyonüklid işaretli lökosit sintigrafisi çeşitli inflamatuvar durumların değerlendirilmesinde başarıyla kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaç için lökosit işaretleyici ajan olarak en sık, Indium (In) 111 Oxine ve Technetium 99m Hexamethyl Propylene Amine Oxime (Tc 99m HMPAO) kullanılmaktadır (1-3). Yapılan çalışmalar, inflamatuvar barsak hastalığında aktivite ve yaygınlığının gösterilmesinde Tc 99m HMPAO işaretli lökosit scan sonuçları ile diğer yöntemler (baryumlu grafi, endoskopi, histopatoloji klinik aktivite indeksi) arasında anlamlı bir uyum olabileceğini göstermiştir (1,3-7).

SUMMARY: Colonoscopy with multiple biopsies is the most accurate method for assessment of disease and extent in ulcerative colitis. However, it cannot be performed every patients because it's some restrictions. In this study; scintigraphy with autologous leucocytes labelled by Technetium 99m Hexamethyl propylene amine oxime (Tc 99m HMPAO) was performed in 13 patients with ulcerative colitis. In patients, scan activity score was compared with clinic, endoscopic and histologic activity score. Extent of disease in scintigraphy was compared with colonoscopy and biopsies. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and over all diagnostic accuracy of scintigraphy in detecting active inflammatory segments were 95%, 96%, 97%, 92% and 95%, respectively. Scan activity score was significantly correlated with clinic, endoscopic and histologic activity score ($p<0.05$). Tc 99m HMPAO leucocytes scanning offer an accurate, non-invasive and safe alternative for assessment of disease activity and extent. But it is no substitute for endoscopic or histologic methods in the primary diagnosis, but it can help to direct the diagnostic strategy.

Key words: **Tc 99m HMPAO, leucocyte scintigraphy, ulcerative colitis**

Biz bu çalışmamızda ülseratif kolitisli hastalarda hastalığın aktivite ve yaygınlığının değerlendirilmesinde Tc 99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin değerini, prospektif olarak incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 11'i aktif 2'si inaktif dönemdeki toplam 13 hasta alındı. Hastaların 9'u erkek, 4'u kadın olup yaş ortalaması 44 ± 9 (23-65) idi. Hastalığı aktif olan olguların 1'inde distal tip, 5'inde sol tip, 5'inde de total tutulum vardı. Hastalık aktivitesi, endoskopik ve histopatolojik olarak aktivitenin en yüksek olduğu segment esas alınarak değerlendirildi.

Lökositlerin hazırlanması ve işaretlenmesi: 2 adet 20 ml'lik steril plastik enjektörün her birine, antikoagulan olarak 2 ml acid citrate dextroz

Tablo 1. Sintigrafik olarak aktivitenin derecelendirilmesi ve skorlanması

Sintigrafik Aktivite Kriterleri (10)	
Grade 0 :	Anormal aktivite yok
Grade 1 :	Anormal aktivite yoğunluğu vertebral kemik iliğinden az.
Grade 2 :	Anormal aktivite yoğunluğu kemik iliğinden fazla, karaciğerden az.
Grade 3 :	Anormal aktivite yoğunluğu karaciğere eşit veya fazla.

Sintigrafik aktivite derecesinin skorlanması	
Grade	Skor
0; 1	1
2	2
3	3

ve plazma genişletici olarak 3ml %6 hydroxyethyl starch (plasmasteril) konarak her enjektöre 15ml venöz hasta kanı alındı. Sonra enjektörler ters çevrilerek yavaşça karıştırıldı ve eritrositlerin sedimentasyonu için, oda sıcaklığında 30-40 dakika dik bırakıldı. Eritrositler kanın orijinal volümünün yarısına kadar çöktüğünde, üstte kalan lökosit ve platletten zengin plazma, steril bir tüpe dikkatle alındı ve 150g. de 10 dakika santrifüje edildi. Bu arada 1,5 ml Tc 99m pertechnetate (700-750 MBq) ve HMPAO (Leuco-scintizinta, 0.18000 mg) ile karıştırıldı. Santrifügasyon sonucunda altta kalan mix lökositlerin üstündeki plateletten zengin plazma tümüyle alındı ve 10-15 ml'si saklandı. Hazırlanan bir miks lökosit tüpüne, 1 ml Tc 99m HMPAO ilave edilip (Tc 99m HMPAO, radyoaktivitesi 400-500 MBq arasında) hücreler yavaşça karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika bırakıldı.

Lökositlerin inkubasyonu sırasında, saklanan plateletten zengin plazma, 2000g.'de 5 dakika santrifüje edilerek hücre içermeyen plazma elde edildi. İşaretlenmiş hücre süspansiyonuna 3-5 ml hücre içermeyen plazma ilave edilerek karıştırıldı ve -150g.'de 10 dakika santrifüje edildi. Üstte kalan kısmın tamamı alınarak alttaki işaretli lökositler üzerine 3-5 ml hücre içermeyen plazma ilave edildi ve radyoaktivitenin dağılması için yavaşça döndürülerek karıştırıldı. Böylece hazırlanmış olan Tc 99m HMPAO işaretli otolog miks lökositler, hastaya intravenöz olarak reinjekte edildi (8,9).

Görüntüleme ve yorumlama: Reinjeksiyondan 1,5-2 ve 4-6 saat sonra, General Electric 3200 CGR gamma kamera ile görüntüleme yapıldı. Sintigramlar, rutin olarak anterior abdominal pro-

jeksiyondan alındı. Gerekli olduğu durumlarda, lateral, oblik, posterior ve kaudal projeksiyonlarda da görüntüleme yapıldı. Sintigramlar, bir nükleer tıp doktoru tarafından hastalığın endoskopik yaygınlığı hakkında hiçbir bilgisi olmaksızın değerlendirilerek yorumlandı. Ülseratif kolitli hastalarda hastalığın yaygınlığı endoskopik bulgulara dayanılarak değerlendirildi ve kolon 5 segmente ayrıldı (1. Rektum, 2. Sigmoid kolon, 3. İnen kolon, 4. Transvers kolon, 5. Çekum ve çıkan kolon) ve her segment için, sintigrafik bulgular, endoskopik bulgularla karşılaştırıldı. Hastalığın aktivitesini belirlemede kullanılan endoskopik, histopatolojik, klinik ve sintigrafik aktivite dereceleri daha önce tarif edildiği şekilde saptandı ve skorlandı (3,10-12). Sintigrafik aktivite kriterleri ve skorlama Tablo 1'de gösterildi. Sintigrafik aktivite skoru, diğer 3 aktivite skoru ile tek tek karşılaştırıldı.

İstatistik

Parametrik neticeler aritmetik ortalama+standart sapma olarak verildi. Korelasyon analizi Spearman rank korelasyon yöntemi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

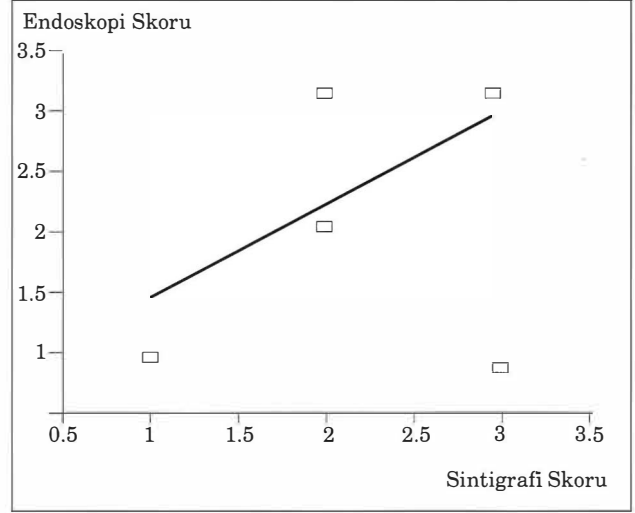
Çalışmaya alınan 13 ülseratif kolitli hastanın 11'i aktif, 2'si inaktif durumdaki hastalardı. Hastaların klinik aktivite indeksi (Ulcerative Colitis Activity Index, UCAI) 297 ± 188 ; endoskopik aktivite skoru 2.54 ± 0.68 ; histopatolojik aktivite skoru 2.72 ± 0.46 ve sintigrafik aktivite skoru 2.63 ± 0.50 olarak saptandı. Onüç hastada toplam 60 barsak segmenti incelendi, 57 segmentte lokalizasyon açısından endoskopi ile sintigrafi arasında tam



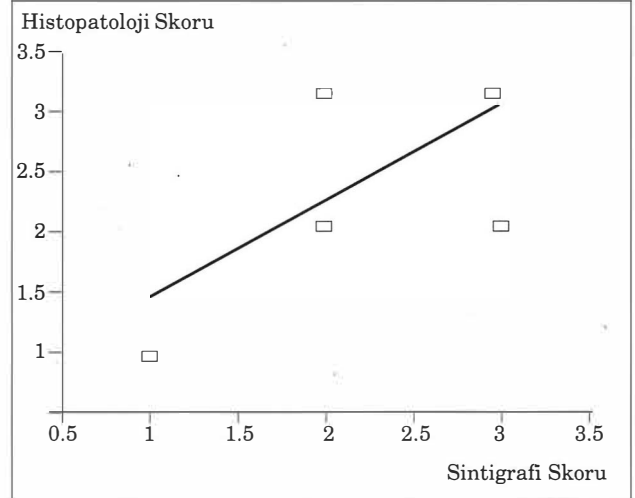
Resim 1. Sintigramda tüm kolon segmentlerinde değişik derecelerde (Sigmoid ve transvers kolonda grade 3, rektum, inen ve çıkan kolon ile çekumda grade 2) aktivite izlenmekte (Pan-kolitis).

bir uyum vardı. Aktif hastalığı olan hastaların tümünde lökosit sintigrafisi pozitif sonuç verdi (Resim 1). Endoskopik, histopatolojik ve klinik olarak remisyonda olduğu saptanan 2 hastada sintigrafide patolojik aktivite tutulumu gözlenmedi. Ayrıca iki hastada toplam üç segmentte uyumsuzluk saptandı. Bu iki hastanın birinde bir segmentte (transvers kolon) yalnızca pozitiflik vardı. Bu hastada transvers kolonda endoskopik ve histopatolojik olarak aktivite saptanamaz iken sintigrafide aktivite mevcuttu. Diğer hastada ise 2 segmentte (inen ve sigmoid kolon) yalnızca negatiflik vardı. İnen ve sigmoid kolonda endoskopik ve histopatolojik olarak aktivite mevcut iken sintigrafide bu segmentler normal olarak bulundu.

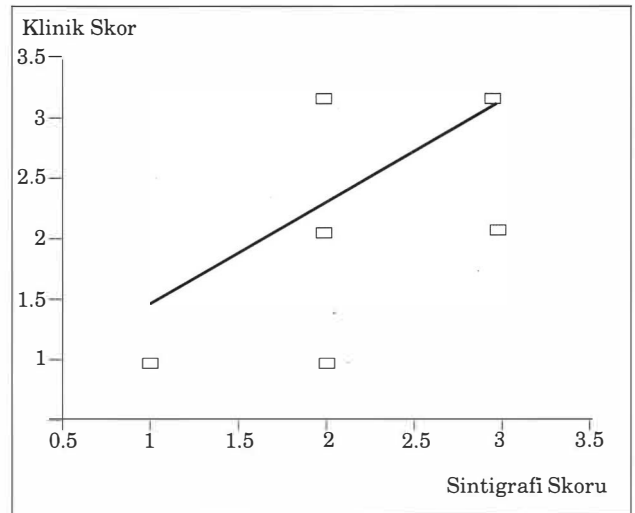
Sintigrafinin aktif barsak segmentlerini göstermedeki sensitivitesi %95, spesifitesi %96, pozitif tanımlama değeri %97, negatif tanımlama değeri %92 ve tanısal doğruluk oranı %95 olarak saptandı. Sintigrafik aktivite skoru; hem endoskopik, hem histopatolojik, hem de klinik aktivite skoru ile karşılaştırıldı ve her 3 parametre ile istatistiki olarak anlamlı şekilde uyumlu bulundu ($p < 0.05$) (Grafik 1,2,3). Nonspesifik barsak aktivitesi, sadece 3 hastada (%15) gözlemlendi. Her 3 hastada da aktivite, çekum ve çıkan kolon bölgesinde saptandı. Bu nonspesifik aktivite; 2 hastada 4. saat imajlarında, 1 hastada 2. saat imajlarında belirdi. Nonspesifik barsak aktivitesinin yoğunluğu inflamatuvar aktiviteye oranla belirgin olarak düşüktü; geç imajlarda aktivite yoğunluğunun azal-



Grafik 1. Endoskopi skoru ile sintigrafik skoru arasındaki korelasyon grafiği.



Grafik 2. Histopatoloji skoru ile sintigrafik skoru arasındaki korelasyon grafiği.



Grafik 3. Klinik aktivite skoru ile sintigrafik skoru arasındaki korelasyon grafiği.

dığı ve yer değiştirdiği saptandı. Fizyolojik mesane aktivitesi, tüm hastalarda, reinjeksiyondan 1,5-2 saat sonraki ilk imajlardan itibaren belirdi. Nonspesifik safra kesesi aktivitesi hem 1.5-2 hemde 4-6. saat imajlarda hiçbir hastada gözlenmedi. Hastalarda Tc 99m HMPAO kullanımına bağlı yan etki saptanmadı.

TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıklarında, hastalık tanısının konması kadar, hastalığın yaygınlığının ve aktivitesinin bilinmesi, hastanın takibi ve tedavinin yönlendirilmesinde önemlidir. Hastalığın yaygınlığının ve aktivitesinin değerlendirilmesi için klinik ve laboratuvar bulgular, endoskopik ve histopatolojik inceleme, radyografik ve radyonüklid sintigrafik metodları içeren çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (3). Özellikle Crohn hastalığında, ileumu tutan formunda; radyolojinin, endoskopi ve biyopsi tekniklerinin yararı sınırlıdır (2,13): Yine ince barsaktaki inflamatuvar ve non-inflamatuvar striktür ve stenozları ayırmak, baryumlu grafi ile zordur (2,13). Sintigrafinin noninvaziv olması ve hastanın daha düşük radyasyon dozuna maruz kalması, baryumlu grafi karşısındaki diğer avantajlarıdır(2). Ülseratif kolitte hastalık aktivitesini tayin etmede en güvenilir metod olan endoskopik muayene ile her zaman çıkan kolon ve çekumu değerlendirmek mümkün olmayabilir. Ayrıca, hastanın tolere edememesi, şiddetli akut atak olması ve toksik megakolon şüphesi gibi nedenler, her vakaya kolonoskopi yapılabilmesine izin vermez (3,10,14). Klinik aktivite skorları ise hastanın subjektif yatkınlığından etkilenir ve yine diğer organlara ait hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan klinik aktivite skorlarını değiştirebilir(10). Bu nedenlerle, inflamatuvar barsak hastalıklarında hastalığın yaygınlık ve aktivitesini belirlemede, sensitif, güvenilir ve noninvaziv görüntüleme metodu klinisyen için oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar, ülseratif kolitisli hastalarda, hastalığın aktivite ve yaygınlığını belirlemede Tc 99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin değerli olduğunu göstermiştir (1,3-7, 15). Ayrıca intraabdominal apse, fistül ve diğer ekstraintestinal komplikasyonları göstermek açısından önemli bilgiler verebilir (2,14-17). Çalışmamıza alınan aktif dönemdeki hastaların tümünde lökosit sintigrafisi, barsak segmentlerine uyan lokalizasyonlarda patolojik aktivite göstererek pozitif sonuç verdi. Bu hastalarda patolojik aktivite, reinjeksiyondan 1,5-2 saat sonra alınan ilk imajlarda belirdi ve takip eden imajlarda arttı. Endoskopik ve histopatolojik olarak remisyonda olduğu kabul edilen 2 has-

tada da sintigrafide patolojik radyoaktivite tutulumu gözlenmedi. 2 hastada ve toplam 3 segmentte ise endoskopi ve histopatolojik bulgular ile sintigrafi arasında uyumsuzluk vardı. Bir hastada tek segmentte (transvers kolon) yalancı pozitiflik, diğer bir hastada iki segmentte (inen ve sigmoid kolon) yalancı negatiflik saptandı. Ülseratif kolitli hastalarda sintigrafinin aktif barsak segmentlerini göstermedeki sensitivitesi %95, spesifitesi %96, pozitif tanımlama değeri %97 ve negatif tanımlama değeri %92 ve tanısal doğruluk oranı %95 olarak bulundu. Tc 99m işaretli lökosit sintigrafisi incelemesinde sintigrafik aktivite skorları ile korele idi($p<0.05$). Sciarretta ve Lantto yaptıkları iki ayrı çalışmada inflamatuvar barsak hastalıklarında yöntemin sensitivite ve spesifitesini sırası ile %95, %100 ve %85, %89 olduğunu ve sintigrafik aktivitenin histolojik ve endoskopik aktivite ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (16,18). Bu bulgular, Tc 99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin inflame barsak segmentlerini göstermede ve gözlenen aktivitenin yoğunluğunun, hastalığın aktivitesinin şiddeti ile korelasyon, gösterdiği ve hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilir bir gösterge olduğu şeklindeki genel kanıyı desteklemektedir (1,3-7, 10, 15, 16, 18). Ancak normal sintigrafik bulgular özellikle rektosigmoid bölgede hafif kolonik inflamasyonun varlığını ekarte ettirmez(18). Barsak, safra kesesi, idrar yolları ve mesanedeki fizyolojik aktiviteler, Tc 99m HMPAO ile işaretli lökosit sintigrafisinin potansiyel dezavantajı olarak değerlendirilmektedir(9,19). Çalışmaya alınan ülseratif kolitli hastaların 3'ünde nonspesifik barsak aktivitesi 2. ve 4. saat görüntülerde çekum ve çıkan kolonda görüldü. Daha önceki çalışmalarda da, non-spesifik barsak aktivitesi en sık çekum ve çıkan kolonda saptanmıştır (3,9,18,19). Nonspesifik barsak aktivitesi inflamatuvar aktiviteden kolayca ayırt edildi ve hiçbir hastada karışıklığa yol açmadı. Daha önce yapılmış çalışmalarda, non-spesifik safra kesesi akümülasyonunun %4-10 oranında gözleendiği ve 2. -4. saat imajlarda görüldüğü bildirilmişse de; biz çalışmamız da hem 1.5-2 hem de 4-6. saat imajlarında, fizyolojik safra kesesi akümülasyonu gözlemedi (9,18). Fizyolojik mesane aktivitesi ise çalışmaya alınan tüm vakalarda, reinjeksiyondan 1.5-2 saat sonra alınan ilk imajlardan itibaren belirdi. Üriner sistem ve mesane aktivitesi, komşu organlara ait patolojik aktiviteden kolayca ayırt edilebilir (20). Bizim vakalarımızda gözlediğimiz mesane aktivitesi de, lokalizasyonu ve aktivite yoğunluğu nedeniyle kolayca ayırt edildi ve hiçbir hastada tanı karışıklığına yol açmadı.

Sonuç olarak, Tc 99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin, ülseratif kolitisi hastalarda primer tanı aracı olan endoskopik ve histopatolojik metodların yerini tutmamakla beraber hastalığın

aktivite ve yaygınlığını belirlemede, duyarlı ve güvenilir alternatif bir yöntem olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Arndt JW, Veer AS, Blok D, et al. Prospective comparative study of Technetium 99m WBCs and Indium 111 granulocytes for the examination of patients with inflammatory bowel disease. *J. Nucl. Med.* 1993; 34: 1052-1057.
2. Kennan N, Hayward M. Tc HMPAO labelled white cell scintigraphy in Crohn's disease of the small bowel. *Clinical Radiology.* 1992; 45: 331-334.
3. Lantto E, Jarvi K, Krekela I, et al. Technetium 99m hexamethyl propylene amine oxime leucocytes in the assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Eur. J. Nucl. Med.* 1992; 19: 14-18.
4. Papos M, Nagy F, Lang J, Csernay L. Technetium 99m hexamethylpropylene amine oxime labelled leucocyte scintigraphy in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Eur. J. Nucl. Med.* 1993; 20: 766-769.
5. Almer S, Franzen L, Peters AM, et al. Do technetium 99m hexamethyl propylene amine oxime labeled leucocytes truly reflect the mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis? *Scand. J. Gastroenterol.* 1992; 27: 1031-1038.
6. Vilien M, Nielsen SL, Jorgensen M, et al. Leucocyte scintigraphy to localize inflammatory activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1992; 27: 582-586.
7. Camilleri M, Proano M. Advances in the assessment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 800-807.
8. Schümichen C, Schölmerich J. Tc 99m HMPAO labelling in leucocytes for detecting of inflammatory bowel disease. *Nuc Comp.* 1986; 17: 274-6.
9. Roddi ME, Peters AM, Danpure HJ, et al. Inflammation: Imaging with Tc 99m HMPAO labeled leukocytes. *Radiology.* 1988; 166: 767-772.
10. Schölmerich J, Schmidt E, Schümichen C, et al. Scintigraphic assessment of bowel involvement and disease activity in Crohn's disease using Technetium 99m Hexamethyl Propylene Amine Oxime as leukocyte label. *Gastroenterology.* 1988; 95: 1287-1293.
11. Danielsson A, Lofberg R, Persson T, et al. A steroid enema, budesonide, lacking systemic effects for the treatment of distal ulcerative colitis or proctitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1992; 27: 9-12.
12. Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87: 971-76.
13. Pullman W, Hanna R, Sullivan P, et al. Technetium 99m autologous phagocyte scanning: a new imaging technique for inflammatory bowel disease. *Br. Med. J.* 1986; 293: 171-174.
14. Prats E, Banzo J, Nerin J, et al. Toxic megacolon detected by Tc 99m HMPAO mixed leukocyte scan. *Clin. Nucl. Med.* 1991; 16: 365-366.
15. Spinelli F, Milella M, Sara R, et al. The 99m Tc HMPAO leukocyte scan: an alternative to radiology and endoscopy in evaluating the extent and the activity of inflammatory bowel disease. *J. Nucl. Biol. Med.* 1991; 35: 82-87.
16. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, et al. Technetium 99m hexamethyl propylene amine oxime granulocyte scintigraphy in Crohn's disease: diagnostic and clinical relevance. *Gut.* 1993; 34: 1364-1369.
17. Gjaffer MH, Tindale WB, Senior S, et al. Quantification of disease activity in Crohn's disease by computer analysis of Tc 99m hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) labelled leucocyte images. *Gut.* 1993; 34: 68-74.
18. Lantto EH, Lantto TJ, Vorne M. Fast diagnosis of abdominal infections and inflammations with Technetium 99m HMPAO labeled leukocytes. *J. Nucl. Med.* 1991; 32: 2029-2034.
19. Mountford PJ, Kettle AG, O'Doherty MJ, et al. Comparison of Technetium 99m HMPAO leukocytes with Indium 111 Oxine leukocytes for lokalizing intraabdominal sepsis. *J. Nucl. Med.* 1990; 31: 311-315.
20. Peters AM, Osman S, Henderson BL, et al. Clinical experience with Tc 99m Hexamethylpropyleneamineoxime for labelling leucocytes and imaging inflammation. *The Lancet.* 1986; 2: 946-949.