



مروری بر رادیوداروها و کاربردهای بالینی سینتی گرافی (اسکن هسته‌ای) کلیوی

دکتر ملیحه حاجی‌رمضانعلی

رزیذنت داروهای هسته‌ای، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

فعالیت اصلی کلیه‌ها شامل حفظ آب، الکترولیت و تعادل اسید-باز، دفع مواد زائد بدن و تنظیم فشار خون است. واحد عملکردی کلیه نفرون می‌باشد که از یک گلومرول و یک توبول تشکیل شده است و ادرار در نتیجه فیلتراسیون گلومرولی، بازجذب و ترشح توبولی تشکیل می‌شود. سینتی گرافی کلیوی که به نام‌های «اسکن هسته‌ای کلیوی» یا «تصویربرداری کلیوی» نیز شناخته می‌شود، با استفاده از رادیوداروها ابزار منحصر به فردی را برای ارزیابی غیرتهاجمی پاتوفیزیولوژی کلیه فراهم کرده است.

کاربردهای سینتی گرافی کلیه برای تشخیص، ارزیابی و کمی‌سازی موارد زیر است:

- * فعالیت کلیه
- * ناهنجاری‌های مادرزادی و اکتسابی کلیه شامل ضایعات توده‌ای
- * انسداد مجاری ادراری
- * فشار خون بالا ناشی از تنگی شریان کلیه
- * پیلونفریت و زخم پارانشیم کلیه (مورفولوژی کلیه)
- * بررسی پیوند کلیه
- * بررسی عوامل عملکرد کلیه شامل: جریان مؤثر پلاسمای کلیه (ERPF)^۱، سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR)^۲ و فعالیت نسبی کلیه

■ رادیوداروها

رادیوداروهای مورد استفاده در ارزیابی کلیه را می‌توان در ۳ دسته تقسیم‌بندی کرد:

* رادیوداروهای توبولی که به‌طور عمده توسط ترشح توبولی از کلیه‌ها پاک می‌شوند.

* رادیوداروهای گلومرولی که به‌طور عمده توسط فیلتراسیون گلومرولی از کلیه‌ها پاک می‌شوند.

* رادیوداروهای کورتیکال که در ابتدا توسط سلول‌های توبولی (ناحیه قشر کلیه) جذب می‌شوند. طی سال‌ها، تعداد زیادی رادیودارو برای ارزیابی عملکرد کلیه گسترش یافته‌اند که برخی توسط اندازه‌گیری مقدار اکتیویته دفع شده در نمونه‌های خون و بقیه توسط تصویربرداری از طریق دوربین گاما به‌کار برده شده‌اند.

در جدول (۱) مهم‌ترین عوامل رایج در تصویربرداری کلیه و در شکل (۱) مکانیسم‌های مختلف برداشت و ترشح رادیوداروهای کلیوی

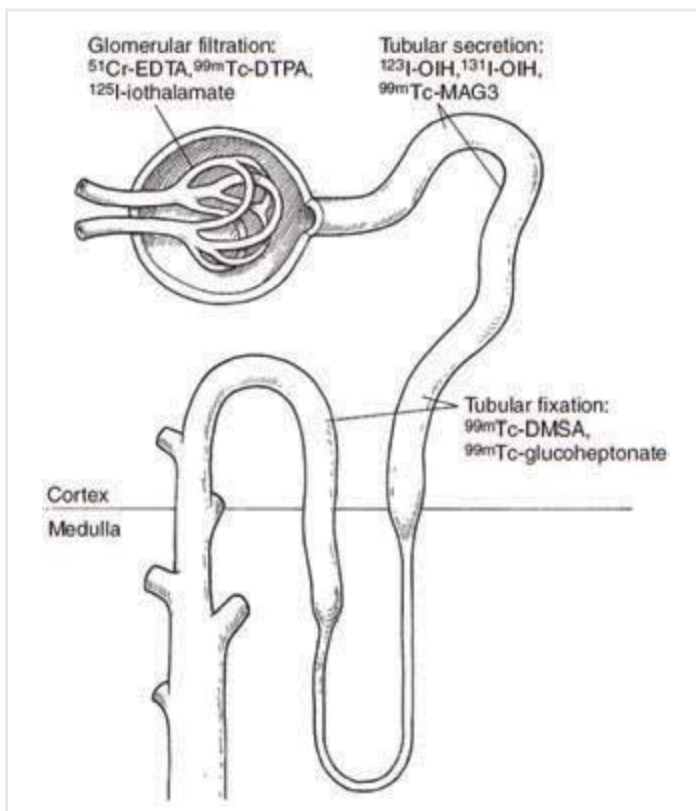
آورده شده‌است. در شکل (۲) ساختمان مولکولی و ساختار داروهای نشان‌دار شده با تکنسیوم ^{99m}Tc (رادیودارو) نشان داده شده است.

۱ - ید ^{131}I - اورتو یدوهیپورات (^{131}I -ortho iodohippurate)

ید ^{131}I - اورتو یدوهیپورات (^{131}I -OIH) برای مدت ۳۰ سال برای ارزیابی عملکرد توبولی کلیه مورد استفاده بود. OIH- ^{131}I علاوه بر فیلتراسیون گلومرولی، از طریق ترشح توبولی به مقدار زیادی از پلاسما پاک می‌شود. محدودیت اصلی این ترکیب در این کاربرد، ویژگی‌های ضعیف تصویربرداری ید ^{131}I و مقدار مصرف تابش جذب‌شده بالا حتی با مقادیر کم رادیواکتیویته به‌کار گرفته شده در زمان تصویربرداری از بیمار و پس از آن است. بسیاری از مشکلات در استفاده از این ترکیب می‌تواند با جایگزینی رادیوایزوتوپ ^{123}I به جای ^{131}I در ساختار کمپلکس هیپورات

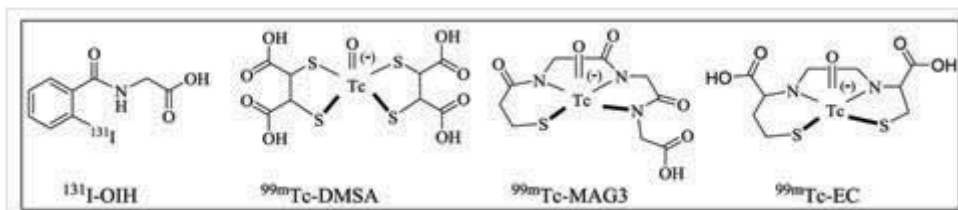
جدول ۱ - مکانیسم برداشت برای عوامل تصویربرداری کلیه

رادیودارو	راه اصلی برداشت از کلیه	(درصد)
تکنسیوم ^{99m}Tc - دی‌اتیلن‌تری‌آمین پنتا استیک اسید (^{99m}Tc - DTPA)	فیلتراسیون گلومرولی	۱۰۰
تکنسیوم ^{99m}Tc - مرکاپتواسیتیل تری‌گلایسین (^{99m}Tc - MAG3)	ترشح توبولی	۱۰۰
ید ^{131}I - اورتو یدوهیپورات (ortho iodohippurate - ^{131}I)	فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی	۲۰ ۸۰
تکنسیوم ^{99m}Tc - دی‌مرکاپتوسوکسینیک اسید ^{99m}Tc - (^{99m}Tc - DMSA)	اتصال به کورتکس	۴۰ - ۵۰



شکل ۱- مکانیسم‌های مختلف برداشت و ترشح رادیوداروهای کلیوی شامل فیلتراسیون گلومرولی

Ziessman, HA. O'Malley JP. Thrall JH. Nuclear Medicine: The Repuisites, Fourth Edition, Elsevier, 2014.



شکل ۲- ساختمان برخی رادیوداروهای مورد استفاده در سیتی گرافی کلیه

برطرف شود. ۱۲۳ ویزگی‌های تابشی بسیار بهتر و نیمه عمر پایین‌تری نسبت به ۱۳۱ دارد اما به دلیل پروسه تولید پیچیده و هزینه‌بر، امکان استفاده از آن در بسیاری از مناطق جهان بسیار مشکل است. بنابراین، امروزه این رادیوداروها با رادیوداروهای نشان‌دار شده با تکنسیوم ^{99m}Tc مانند ^{99m}Tc -MAG3 که با مسیری تقریباً مشابه ^{131}I -OIH از کلیه‌ها دفع می‌شود، جایگزین شده‌اند.

۲- تکنسیوم ^{99m}Tc - مرکاپتواسیتیل تری گلايسين (^{99m}Tc - MAG3)

همان‌طور که گفته شد، در گذشته ^{131}I - هیپوران و پس از آن ^{123}I - هیپوران برای تصویربرداری و اندازه‌گیری عملکرد کلیه استفاده می‌شدند. هیپوران در گذر اول از کلیه بالای ۸۵ درصد برداشت می‌شد اما کیفیت تصویربرداری آن پایین بود و به همین دلیل ^{99m}Tc -MAG3 جایگزین آن گردید. به دلیل این که ^{99m}Tc -MAG3 به پروتئین‌های پلاسما متصل شده و فیلتر نمی‌شود، به‌طور اختصاصی از کلیه‌ها توسط ترشح توبولی پاک می‌شود و بنابراین، برای اندازه‌گیری سرعت فیلتراسیون کلیوی (GFR) به کار نمی‌رود. از آن جایی که عملکرد کلیه بیشتر مربوط به نقش ترشح کلیوی است، رادیوداروهای توبولی در مسیر گذر اول از کلیه‌ها سریعتر دفع شده که موجب کارایی بهتر و تابش‌گیری کمتر بیمار می‌گردد. اتصال بالا (۹۷ درصد) به پروتئین‌های پلاسما برای ^{99m}Tc -MAG3 منجر به حفظ رادیودارو در فضای داخل عروقی و مانع ورود آن به سایر اعضا شده؛ بنابراین، نسبت اکتیویته کلیه به پس‌زمینه را افزایش می‌دهد. تصاویر ^{99m}Tc -MAG3 جزییات آناتومیک قابل‌توجهی

را در زمان ارزیابی فعالیت کلیه نمایش می‌دهند. مسیر دیگر برای دفع ^{99m}Tc -MAG3 از طریق مسیر کبدی - صفراوی است و فعالیت کبدی و کلیرانس از مسیر صفراوی به‌طور مداوم باید مورد توجه باشد. در افراد با فعالیت نرمال کلیوی، ۹۰ درصد از مقدار مصرف تزریق شده در مدت ۳ ساعت از کلیه پاک می‌شود.

۳- تکنسیوم ^{99m}Tc - دی اتیلن تری آمین پنتا استیک اسید (^{99m}Tc - DTPA)

دی اتیلن تری آمین پنتا استیک اسید (DTPA) یک شلاتور فلزات سنگین است که برای درمان مسمومیت با فلزات سنگین به کار می‌رود. کیت نشان‌دارسازی DTPA با ^{99m}Tc حاوی شلاتور و احیاکننده قلع (II) است و با اضافه شدن ^{99m}Tc به فرم پرتکتات به این کیت پیوند محکمی میان شلاتور و ^{99m}Tc تشکیل می‌شود. ^{99m}Tc -DTPA تنها رادیوداروی در دسترس برای تصویربرداری کلیوی است که به‌طور خالص توسط گلوبول فیلتر می‌شود؛ بنابراین، برای اندازه‌گیری سرعت فیلتراسیون گلوبولی (GFR) به کار برده می‌شود.

۴- تکنسیوم ^{99m}Tc - دی مرکاپتوسوکسینیک اسید (^{99m}Tc - DMSA)

عبور سریع اغلب رادیوداروها مانند ^{99m}Tc -DTPA و ^{99m}Tc -MAG3 از کلیه، امکان تصویربرداری با کیفیت بالا از کورتکس را نمی‌دهد اما جذب کورتیکال پایدار ^{99m}Tc -DMSA تصاویری با کیفیت بالا از کورتکس کلیه را به وجود می‌آورد. جذب کلیوی این رادیودارو وابسته به اتصال DMSA به پروتئین پلاسمایی $\alpha 1$ -microglobulin به دنبال آن فیلتراسیون گلوبولی و نهایتاً برداشت از

طریق اندوسیتوز در سلول‌های توبول پروگزیمال می‌باشد. امروزه تصویربرداری از کورتکس کلیه با ^{99m}Tc - DMSA به‌طور رایج برای تشخیص مشکلات مورفولوژی کلیه نظیر اسکار یا پیلونفریت حاد به کار برده می‌شود.

۵ - تکنسیوم ^{99m}Tc - اتیلن دی‌سیستین (^{99m}Tc - EC)

^{99m}Tc - EC یک ردیاب نشان‌دار برای بررسی عملکرد توبولی کلیه است که با کیفیت تصویربرداری مشابه ^{99m}Tc - MAG3 معرفی شد. حذف ^{99m}Tc - EC نیز به‌طور عمده از طریق انتقال فعال توبولی است. این رادیودارو برداشت ناچیزی در کبد و روده داشته و در مدت ۱ ساعت ۷۰ درصد آن از طریق ادرار دفع می‌گردد. فرآیند تهیه ساده‌تر و اکتیویته کبدی پایین، ^{99m}Tc - EC را به‌عنوان یک ترکیب جذاب در بررسی عملکرد کلیوی تبدیل کرده است.

■ کاربردهای بالینی سیتی گرافی کلیوی

به منظور بررسی وجود برخی بیماری‌های مربوط به عملکرد کلیه، با تجویز بعضی از داروها (نظیر فورزماید، کاپتوپریل و...) قبل، همزمان یا بعد از تزریق رادیوداروهای کلیوی، میزان اکتیویته جذب شده در کلیه نسبت به حالت پایه افزایش یا کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر، با ایجاد تداخل مثبت دارو - رادیودارو و تغییر پروفایل جذب اکتیویته، زمینه ردیابی بیماری‌های مربوط به کلیه فراهم می‌گردد.

۱ - بررسی انسداد مجاری ادراری (مدرنوگرافی)

انسداد مجاری ادراری می‌تواند موجب عفونت

مکرر، از دست رفتن پیش‌رونده نفرون و آتروفی پارانشیم کلیه شود. در زمان انجام سیتی گرافی کلیوی، در ناحیه دچار انسداد احتباس طولانی مدت رادیودارو مشاهده می‌شود. اضافه کردن فورزماید (لازیکس) به پروتکل تصویربرداری امکان تشخیص صحیح بیماری ایجاد شده توسط انسداد به‌وجود می‌آید. فورزماید یک مدر قوس هنله است که از بازجذب سدیم و کلراید جلوگیری می‌کند و به‌طور قابل توجهی جریان ادرار و دفع رادیودارو را در بیماران طبیعی افزایش می‌دهد. در صورت وجود انسداد مکانیکی، حتی پس از تزریق فورزماید (1mg/kg)، حداکثر ۴۰ میلی گرم) به بیمار، منطقه دچار انسداد از دفع کامل رادیودارو جلوگیری کرده و احتباس طولانی مدت رادیودارو مشاهده می‌شود.

۲ - فشار خون بالای ناشی از تنگی عروق کلیوی (کاپتوپریل رنوگرافی)

زمانی که آسیب شریانی موجب تنگی قابل توجه در مجرای شریان کلیوی شود، فشار خون داخل گلومرولی افت کرده و موجب کاهش GFR می‌شود. کلیه توسط ترشح هورمون رنین به این تغییر پاسخ داده و سبب تبدیل آنژیوتنسیژن به آنژیوتنسین I می‌گردد. در ریه‌ها آنژیوتنسین I توسط آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتنسین (ACE) به آنژیوتنسین II تبدیل می‌شود که به‌عنوان یک تنگ‌کننده قوی عروقی عمل می‌کند. از آنجایی که در صورت استمرار تنگی شریان کلیوی و افت جریان خون، احتمال کاهش عملکرد و متعاقباً نارسایی کلیوی وجود دارد؛ بدن به صورت جبرانی فشار خون را به صورت محیطی بالا برده و روی شریان آوران گلومرول اثر می‌کند تا فشار فیلتراسیون بالا رفته

■ تداخل‌های داروها با رادیوداروها (تداخل‌های

منفی)

□ تداخل‌های دارو

رادیودارو می‌تواند توسط عضو مورد نظر، رادیوداروی مورد استفاده، یا داروی مصرفی بیمار دسته‌بندی شود.

در مورد رادیوداروهای کلیوی، داروهایی که نسبت اسید - باز را تغییر می‌دهند، می‌توانند عواقب مهمی در اسکن هسته‌ای کلیوی داشته باشند؛ به‌عنوان مثال، آمونیوم کلراید و سدیم بی‌کربنات ممکن است به‌دلیل تغییر در ساختار کمپلکس رادیودارو، موجب کاهش برداشت کلیوی عامل تصویربرداری کلیوی ^{99m}Tc -DMSA شوند. در جدول (۲) تعدادی از مواردی که بیشترین تداخلات را تشکیل می‌دهند آورده شده است.

و به این ترتیب GFR حفظ شود.

روش رنوگرافی کاپتوپریل یک روش حساس، غیرتهاجمی برای تشخیص فشار خون بالای ناشی از تنگی عروق کلیوی است. برای این منظور مقدار ۵۰ - ۳۷/۵ میلی‌گرم کاپتوپریل یک ساعت قبل از تزریق رادیوداروی کلیوی تجویز می‌شود. در واقع، مهارکننده ACE از طریق جلوگیری از تبدیل آنژیوتنسین I به آنژیوتنسین II، سبب گشادی عروق کلیوی به ویژه در شریان و ابران می‌شود. چنانچه بیمار دچار تنگی عروق کلیوی باشد، مکانیسم جبرانی کلیه برای حفظ فشار داخل گلومرولی قابلیت خود را از دست داده و GFR کاهش می‌یابد و همین امر باعث تغییر میزان مصرف اکتیویته جذب شده از رادیودارو در کلیه می‌گردد که نتایج آن با اسکن بدون تجویز کاپتوپریل قابل مقایسه است.

جدول ۲ - تداخل‌های دارو - رادیودارو در آزمون‌های کلیوی

راهکار	نوع تداخل ایجاد شده	آزمون	دارو	رادیودارو
قطع ACEI ها ۳ - ۷ روز قبل از آزمون قطع لوزارتان از ۵ روز قبل	نامعتبر بودن مطالعه	کاپتوپریل رنوگرافی	ACEIs لوزارتان	^{99m}Tc - MAG3
-	نتایج GFR غیرطبیعی	سیتی گرافی کلیوی	آلومینیوم (AIMgS شربت)	^{99m}Tc - DTPA
-	برداشت غیرطبیعی در کلیه	سیتی گرافی کلیوی	سیس‌پلاتین	^{99m}Tc - DTPA/DMSA
قطع مصرف از ۷ روز قبل	عملکرد کلیوی افزایش یافته، تشخیص همراه کننده	سیتی گرافی کلیوی	فورزماید	^{99m}Tc - DTPA/DMSA

است نسبت به سایر روش‌های تصویربرداری مانند CT یا MRI کمتر باشد، اما دستیابی به اطلاعات عملکردی کلیه با حساسیت بالا برای برخی از مشکلات کلیوی قابل حصول می‌باشد.

سیتی گرافی کلیوی با استفاده از رادیوداروها اطلاعات عملکردی مهمی را برای کمک به تشخیص و مدیریت بیماران با انواع مشکلات ادراری - تناسلی به‌وجود می‌آورد. مبانی در حال پیشرفت و تحقیقات بالینی در این موضوع‌ها زمینه درک بیشتر از فیزیولوژی کلیه برای یافتن چالش‌های نفرولوژی و اورولوژی را فراهم می‌کند.

زیرنویس

1. Effective renal plasma flow
2. Glomerular Filtration Rate

منابع

1. Ziessman HA. O'Malley JP. Thrall JH. Nuclear Medicine: The Requisites, Fourth Edition, Elsevier, 2014.
2. Taylor AT. Radionuclides in Nephrourology, Part 1: Radiopharmaceuticals, Quality Control, and Quantitative Indices. J Nuclear Med 2014; 55 (4): 1-8.
3. Weyer K. Nielsen R. Petersen SV. Christensen El. Rehling M. Birn H. Renal Uptake of ^{99m}Tc - Dimercaptosuccinic Acid Is Dependent on Normal Proximal Tubule Receptor-Mediated Endocytosis. J Nuclear Med 2013; 54 (1): 1-7.
4. Kabasakal L. Technetium 99m ethylene dicysteine: a new renal tubular function agent. J Nuclear Med 2000; 27(3): 351-357.
5. Zolle I. Technetium 99m pharmaceuticals, Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine, Springer 2007.
6. Theobald T. Sampson's Textbook of Radiopharmacy, Fourth Edition, Pharmaceutical Press 2011.

■ مزایا، خطرها و محدودیت‌های سیتی گرافی کلیه

□ مزایا

* اطلاعات به‌دست آمده توسط تصویربرداری هسته‌ای کلیه منحصر به فرد هستند و اغلب توسط سایر روش‌های تصویربرداری به‌دست نمی‌آیند.

* تصویربرداری هسته‌ای کلیه اطلاعات مفید مورد نیاز برای تشخیص یا تعیین درمان مناسب را حاصل می‌کند.

□ خطرها

* با توجه به مقدار مصرف کم رادیودارو در فرآیندهای پزشکی هسته‌ای - تشخیصی، میزان پرتو نسبتاً کمی به بیمار می‌رسد که برای آزمون‌های تشخیصی قابل پذیرش است. بنابراین، خطر پرتوگیری در مقایسه با مزایای بالقوه این روش‌ها بسیار کم است.

* روش‌های تشخیصی پزشکی هسته‌ای برای بیش از ۵ دهه به‌کار گرفته شده‌اند و هیچ عارضه جانبی در درازمدت از چنین تابشی با مقدار مصرف پایین وجود نداشته است.

* واکنش‌های آلرژیک به رادیوداروها بسیار نادر و معمولاً خفیف هستند.

□ محدودیت‌های تصویربرداری کلیوی

* تصویربرداری هسته‌ای کلیه نمی‌تواند به‌طور قابل اعتمادی بین کیست و تومور افتراق بگذارد.

* فرآیندهای پزشکی هسته‌ای می‌توانند وقتگیر باشند و ممکن است به بیش از یک بار حضور بیمار در مراکز پزشکی هسته‌ای برای انجام آزمون‌های تشخیصی نیاز باشد.

* وضوح تصاویر در پزشکی هسته‌ای ممکن