مروری بر رادیوداروها و کاربردهای بالینی سینتی‌گرافی (اسکن هسته‌ای) کلیوی

دکتر ملیحه حاجی‌رمضانعلی
رزیدنت داروهای هسته‌ای، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

فعالیت اصلی کلیه‌ها شامل حفظ آب، الکترولیت و تعادل اسید ـ باز، دفع مواد زاید 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.

سینتی‌گرافی 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 سینتی‌گرافی 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[1])، سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR[2]) و فعالیت نسبی کلیه

■ رادیوداروها

رادیوداروهای مورد اســتفاده 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 توســط سلول‌های توبولی (ناحیه قشر کلیه) جذب می‌شوند.

طی سال‌ها، تعداد زیادی رادیودارو برای ارزیابی عملکرد کلیه گســترش یافته‌اند که برخی توسط اندازه‌گیری مقدار اکتیویته دفع شده در نمونه‌های خون و بقیه توسط تصویربرداری از طریق دوربین گاما به‌کار برده شده‌اند.

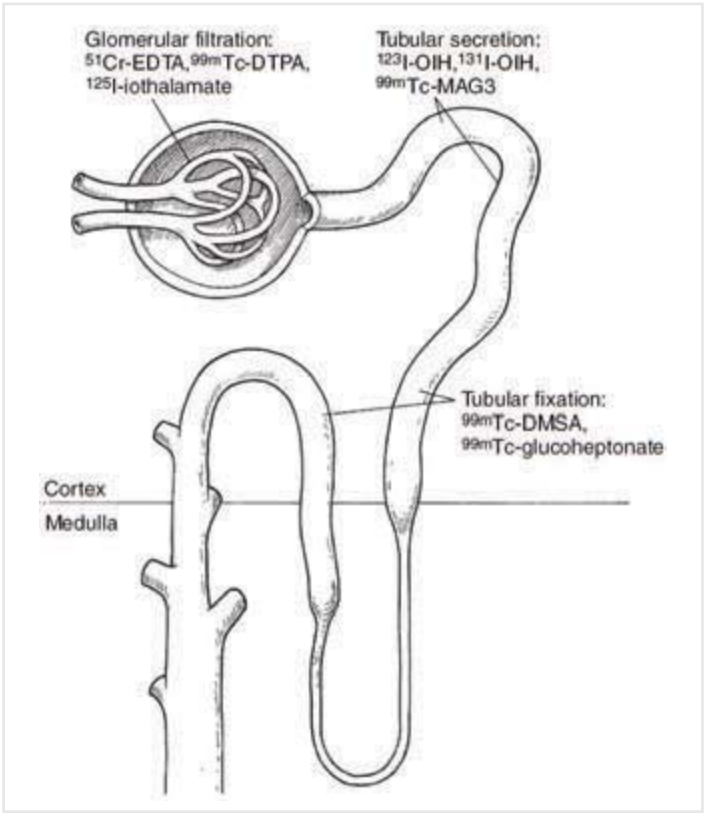
در جــدول (۱) مهم‌تریــن عوامــل رایــج در تصویربرداری کلیه و در شــکل (۱) مکانیسم‌های مختلف برداشــت و ترشــح رادیوداروهای کلیوی آورده شده‌اســت. در شکل (۲) ساختمان مولکولی و ساختار داروهای نشان‌دار شده با تکنسیوم 99m (رادیودارو) نشان داده شده است.

۱ ـ ید ۱۳۱ ـ اورتو یدوهیپورات (^{131}I-ortho iodohippurate)

ید ۱۳۱ ـ اورتویدوهیپــورات (^{131}I -OIH) برای مدت ۳۰ ســال برای ارزیابی عملکرد توبولی کلیه مورد اســتفاده بود. ^{131}I -OIH علاوه بر فیلتراسیون گلومرولــی، از طریق ترشــح توبولی بــه مقدار زیادی از پلاســما پاک می‌شود. محدودیت اصلی ایــن ترکیب در این کاربــرد، ویژگی‌های ضعیف تصویربــرداری یــد ۱۳۱ و مقــدار مصرف تابش جذب‌شــده بالا حتی با مقادیر کــم رادیواکتیویته به‌کار گرفته شده در زمان تصویربرداری از بیمار و پس از آن اســت. بسیاری از مشکلات در استفاده از این ترکیب می‌تواند با جایگزینی رادیوایزوتوپ ^{123}I بــه جای ^{131}I در ســاختار کمپلکس هیپورات

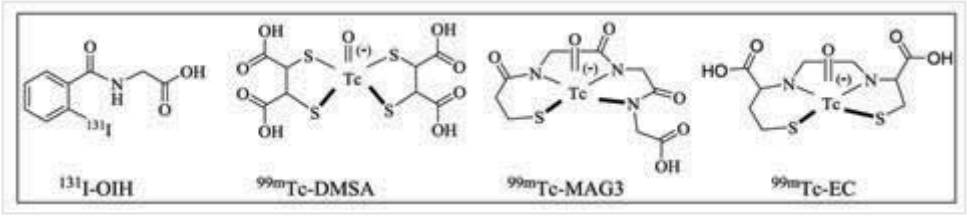
جدول ۱ ـ مکانیسم برداشت برای عوامل تصویربرداری کلیه

(درصد)	راه اصلی برداشت از کلیه	رادیودارو
۱۰۰	فیلتراسیون گلومرولی	تکنسیوم 99m ـ دی‌اتیلن‌تری‌آمین پنتا استیک اسید (^{99m}Tc - DTPA)
۱۰۰	ترشح توبولی	تکنسیوم 99m ـ مرکاپتواستیل تری‌گلایسین (^{99m}Tc - MAG3)
۲۰ ۸۰	فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی	ید ۱۳۱ ـ اورتو یدوهیپورات (ortho iodohippurate ـ 131I)
۵۰ ـ ۴۰	اتصال به کورتکس	تکنسیوم 99m ـ دی‌مرکاپتوسوکسینیک اسید ^{99m}Tc - (^{99m}Tc - DMSA)



شکل ۱ ـ 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 ـ ساختمان برخی رادیوداروهای مورد استفاده در سینتی‌گرافی کلیه

برطرف شـــود. ید ۱۲۳ ویژگی‌های تابشی بسیار بهتر ونیمه عمر پایین‌تری نســـبت به ید ۱۳۱ دارد اما به‌دلیل پروســـه تولید پیچیده و هزینه‌بر، امکان استفاده از آن در بســـیاری از مناطق جهان بسیار مشکل اســـت. بنابراین، امروزه این رادیوداروها با رادیوداروهای نشان‌دارشده با تکنسیوم 99m مانند ^{99m}Tc-MAG3 که با مسیری تقریباً مشابه ^{131}I-OIH از کلیه‌ها دفع می‌شود، جایگزین شده‌اند.

۲ ـ تکنسیوم 99m ـ مرکاپتواستیل تری‌گلایسین (^{99m}Tc - MAG3)

همان‌طور که گفته شد، در گذشته ^{131}I ـ هیپوران و پس از آن ^{123}I ـ 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 دلیـــل ^{99m}Tc-MAG3 جایگزین آن گردید. به‌دلیل این‌کـــه ^{99m}Tc-MAG3 به پروتئین‌های پلاســـما متصل شده و فیلتر نمی‌شود، به‌طور اختصاصی از کلیه‌ها توسط ترشح توبولی پاک می‌شود و بنابراین، برای اندازه‌گیری سرعت فیلتراسیون کلیوی (GFR) به‌کار نمی‌رود. از آن‌جایی‌که عملکرد کلیه بیشـــتر مربوط به نقش ترشح کلیوی است، رادیوداروهای توبولی در مســـیر گـــذر اول از کلیه‌ها ســـریعتر دفع شـــده که موجب کارآیـــی بهتر و تابش‌گیری کمتر بیمار می‌گـــردد. 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 شـــده؛ بنابراین، نسبت اکتیویته کلیه بـــه پس‌زمینه را افزایـــش می‌دهد. تصاویر 99mTc-MAG3 جزییـــات آناتومیک قابل‌توجهی را در زمان ارزیابی فعالیت کلیه نمایش می‌دهند.

مســـیر دیگر برای دفع ^{99m}Tc-MAG3 از طریق مســـیر کبدی ـ صفراوی است و فعالیت کبدی و کلیرانس از مسیر صفراوی به‌طور مداوم باید مورد توجه باشـــد. در افراد با فعالیت نرمال کلیوی، ۹۰ درصد از مقدار مصرف تزریق‌شده در مدت ۳ ساعت از کلیه پاک می‌شود.

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

دی اتیلن تری آمین پنتا استیک اسید (DTPA) یک شـــلاتور فلزات سنگین است که برای درمان مسمومیت با فلزات ســـنگین به‌کار می‌رود. کیت نشان‌دارســـازی DTPA با Tc-99m حاوی شلاتور و احیاکننده قلع (II) است و با اضافه شدن Tc-99m به فرم پرتکنتات به این کیت پیوند محکمی میان شلاتور و Tc-99m تشکیل می‌شود. ^{99m}Tc-DTPA تنها رادیوداروی در دســـترس برای تصویربرداری کلیوی اســـت که به‌طور خالص توســـط گلومرول فیلتر می‌شـــود؛ بنابراین، برای اندازه‌گیری سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) به‌کار برده می‌شود.

۴ ـ تکنســـیوم 99m ـ دی‌مرکاپتوسوکسینیک اسید (^{99m}Tc - DMSA)

عبـــور ســـریع اغلـــب رادیوداروهـــا ماننـــد ^{99m}Tc-DTPA و ^{99m}Tc-MAG3 از کلیـــه، امـــکان 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 بـــه پروتئین پلاســـمایی α1-microglobulin به دنبال آن فیلتراسیون گلومرولی و نهایتاً برداشت از

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

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

^{99m}Tc ـ EC یک ردیاب نشان‌دار برای بررسی عملکرد توبولی کلیه است که با کیفیت تصویربرداری مشابه ^{99m}Tc ـ MAG3 معرفی شد. حذف ^{99m}Tc ـ 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 ـ EC را به‌عنوان یک ترکیب جذاب در بررسی عملکرد کلیوی تبدیل کرده است.

■ کاربردهای بالینی سینتی‌گرافی 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 ـ رادیودارو و تغییر پروفایل جذب اکتیویته، زمینه ردیابی بیماری‌های مربوط به کلیه فراهم می‌گردد.

۱ ـ بررسی انسداد مجاری ادراری (مدررنوگرافی)

انسداد مجاری ادراری می‌تواند موجب عفونت مکرر، از دست رفتن پیشرونده نفرون و آتروفی پارانشیم کلیه شود. در زمان انجام سینتی‌گرافی کلیوی، در ناحیه دچار انسداد احتباس طولانی‌مدت رادیودارو مشاهده می‌شود. اضافه کردن فوروزماید (لازیکس) به پروتکل تصویربرداری امکان تشخیص صحیح بیماری ایجاد شده توسط انسداد به‌وجود می‌آید. فوروزماید 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 (۱mg/kg، حداکثر ۴۰ میلی‌گرم) به بیمار، منطقه دچار انسداد از دفع کامل رادیودارو جلوگیری کرده و احتباس طولانی مدت رادیودارو مشاهده می‌شود.

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

زمانی که آسیب شریانی موجب تنگی قابل‌توجه 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 وسبب تبدیل آنژیوتنسینوژن 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 آن‌جایی‌که در صورت استمرار تنگی شریان کلیوی و افت جریان خون، احتمال کاهش عملکرد و متعاقبا 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

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 ـ 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 وابران 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.

■ 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 ـ 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}TcـDMSA شوند. در جدول (۲) تعدادی از مواردی که بیشترین تداخلات را تشکیل می‌دهند آورده شده است.

جدول ۲ ـ تداخل‌های دارو ـ رادیودارو در آزمون‌های کلیوی

راهکار	نوع تداخل ایجاد شده	آزمون	دارو	رادیودارو
قطع ACEIها ۳ ـ ۷ روز قبل از آزمون قطع لوزارتان از ۵ روز قبل	نامعتبر بودن مطالعه	کاپتوپریل رنوگرافی	ACEIs لوزارتان	^{99m}Tc - MAG3
ـ	نتایج GFR غیرطبیعی	سینتی‌گرافی کلیوی	آلومینیوم (شربت AlMgS)	^{99m}Tc - DTPA
ـ	برداشت غیرطبیعی در کلیه	سینتی‌گرافی کلیوی	سیس‌پلاتین	^{99m}Tc - DTPA/DMSA
قطع مصرف از ۷ روز قبل	عملکرد کلیوی افزایش‌یافته، تشخیص گمراه‌کننده	سینتی‌گرافی کلیوی	فورزماید	^{99m}Tc - DTPA/DMSA

■ مزایا، خطرها و محدودیت‌های سینتی‌گرافی 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 ـ 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 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.

سینتی‌گرافی کلیوی با استفاده از رادیوداروها اطلاعات عملکردی مهمی را برای کمک به تشخیص و مدیریت بیماران با انواع مشکلات ادراری ـ 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 EI. Rehling M. Birn H. Renal Uptake of 99mTc - 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.