

رادیوداروهای مورد استفاده در ارزیابی عملکرد سیستم کبدی - صفراوی و طحال

دکتر ملیحه حاجی رمضانعلی

گروه داروسازی هسته‌ای، دانشکده داروسازی تهران

■ اسکن هسته‌ای کبدی - صفراوی

در میان روش‌های مختلف تصویربرداری هسته‌ای، اسکن کبدی - صفراوی از دهه ۱۹۶۰ از جایگاه بالایی برخوردار است. تصویربرداری کبدی - صفراوی روش تصویربرداری تشخیصی است که عملکرد سلول‌های کبد و سیستم صفراوی را توسط ردیابی مسیر ساخت و جریان صفرا از تولید در کبد و عبور آن از میان سیستم صفراوی به درون روده باریک ارزیابی می‌کند. رادیوداروهای مورد استفاده، مسیر فیزیولوژیک مشابهی با صفرا دارند، بنابراین، برای ارزیابی عملکرد هپاتوسیت‌ها و جریان صفرا مورد استفاده قرار می‌گیرند.

تصویربرداری کبدی - صفراوی به‌طور معمول برای تشخیص انواع بیماری‌های کبدی

صفراوی مزمن و حاد شامل التهاب کیسه صفرا (کوله‌سیستیت)، انسداد مسیر صفراوی، نشت صفرا، التهاب مزمن دیواره کیسه صفرا بدون سنگ (آکالکالوس^۱)، ارزیابی پیوند کبد و بررسی اختلال در عملکرد اسفنکتر اودی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

■ رادیوداروهای کبدی - صفراوی

رادیوداروهای مورد استفاده مکانیسم‌های عملکردی متفاوتی در برداشت کبدی، توزیع و استقرار دارند که امکان بررسی آناتومی و عملکرد کبد را به‌وجود می‌آورند. تعدادی از این رادیوداروها به همراه مکانیسم برداشت و کاربرد آن‌ها در جدول شماره (۱) آورده شده‌است.

جدول ۱ - رادیوداروهای کبدی - صفراوی، مکانیسم برداشت و کاربرد آنها		
کاربرد تشخیصی	مکانیسم برداشت رادیودارو	رادیودارو
تصویربرداری سیستم صفراوی	برداشت توسط هپاتوسیت‌ها	Tc-99m mebrofenin, disofenin
هیپرپلازی گرهی موضعی	برداشت توسط سلول‌های کوپفر	Tc-99m sulfur colloid
بررسی مورفولوژی طحال	برداشت اختصاصی توسط طحال	Tc-99m-heat-denatured RBC
پرفیوژن شریان کبدی	جریان خون، انسداد مویرگ	Tc-99m MAA
تومور چربی موضعی	انحلال در چربی	Xe-133
تصویربرداری تومور یا آبسه	اتصال به پروتئین‌های ناقل آهن	Gallium-67 citrate
تصویربرداری تومور	متابولیسم گلوکز	F-18 FDG
پرتودرمانی تومور کبد	جریان خون، انسداد مویرگ	Y-90 microspheres

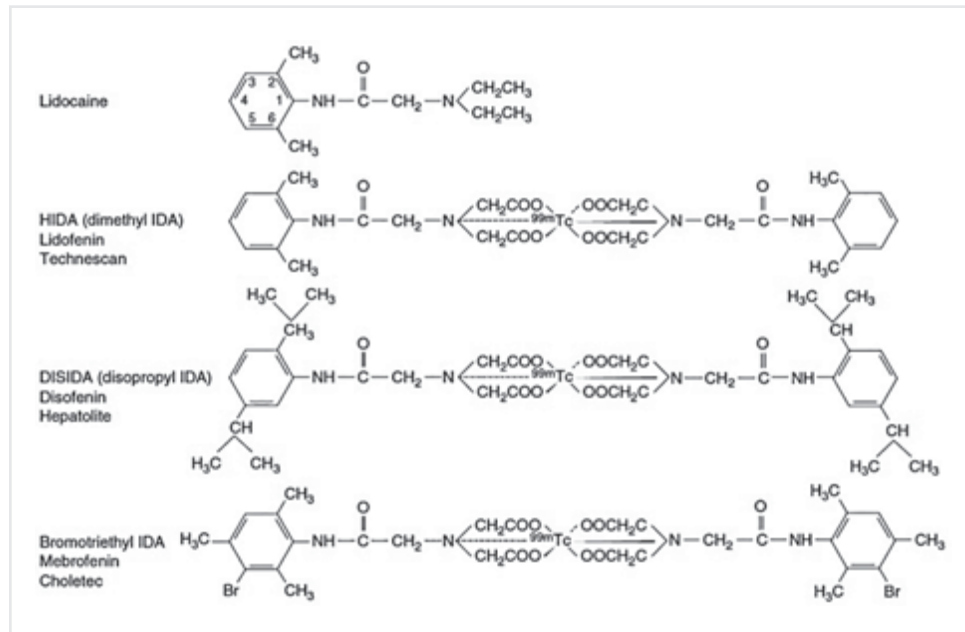
رادیودارو به‌عنوان عامل اصلی در تصویربرداری کبدی - صفراوی شده است.

ساختار شیمیایی لیدوکایین و رادیوداروهای کبدی - صفراوی مشتق شده از آن در شکل (۱) نشان داده شده است.

رادیوداروهای ایمینودی‌استیک‌اسید کبدی (HIDA) آنیون‌های آلی هستند که رفتاری مشابه بیلیروبین دارند. پس از تزریق داخل وریدی، رادیوداروها به‌طور محکمی به پروتئین آلبومین در خون متصل می‌شوند که موجب حداقل کلیرانس کلیوی آنها می‌گردد. آنها در فضای پری‌سینوزویدال کبدی از آلبومین جدا شده و همانند نمک‌های صفراوی، اسیدهای چرب آزاد و بیلیروبین توسط هپاتوسیت‌ها از طریق اندوسیتوز وابسته به گیرنده برداشت می‌شوند. سپس آنها مسیر متابولیکی مشابه بیلیروبین را دنبال می‌کنند،

۱ - مشتقات ایمینودی‌استیک‌اسید نشاندار شده با تکنسیم -^{99m}Tc (Tc-99m IminoDiAcetic acid (IDA))

این دسته از رادیوداروها برای اولین بار توسط نشان‌دارسازی آنالوگ لیدوکایین برای ساخت یک رادیوداروی قلبی ساخته شدند، اما معلوم شد که لیدوکایین نشان‌دار شده با Tc-99m رادیوداروی قلبی مناسبی نیست اما از طریق سیستم کبدی - صفراوی از بدن پاک می‌شود. با ایجاد تغییر در حلقه بنزن آنالوگ لیدوکایین رادیوداروهای کبدی - صفراوی دیگری ساخته شدند که هر کدام سرعت برداشت و کلیرانس متفاوتی داشتند. از میان مشتقات ساخته شده، Tc-99m mebrofenin (bromotriethyl-IDA) بیشترین برداشت کبدی و کلیرانس سریع‌تر صفراوی را دارد که همین امر سبب معرفی این



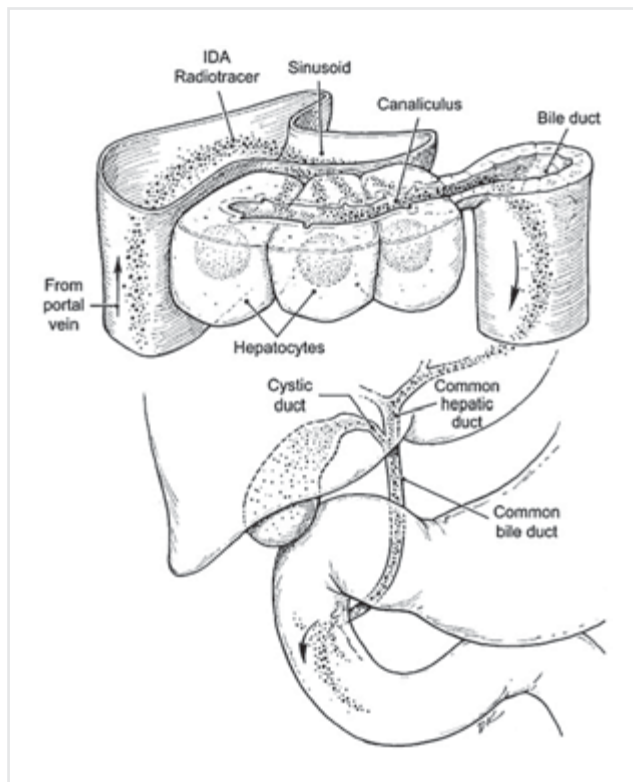
شکل ۱ - ساختار شیمیایی لیدوکائین و رادیوداروهای کبدی - صفراوی IDA

□ تصویربرداری عملکرد سیستم کبدی - صفراوی با HIDA

در شکل (۳) اسکن طبیعی کبدی - صفراوی نشان داده شده است. در فاز کبدی اولیه، اندازه کبد و ضایعه‌های کبدی مشاهده می‌شود. در کبد با عملکرد طبیعی، HIDA بین ۵ تا ۱۰ دقیقه از کبد پاک می‌شود و کلیرانس تأخیری آن می‌تواند نشان‌دهنده اختلال در عملکرد کبد باشد. کیسه صفرا به‌طور طبیعی پس از ۱۰ دقیقه شروع به پر شدن کرده و پس از ۳۰ تا ۴۰ دقیقه به‌طور واضح دیده می‌شود که در آن شکل و اندازه کیسه صفرا قابل مشاهده است. مجرای صفراوی مشترک به‌طور معمول پس از ۲۰ دقیقه مشاهده می‌شود و پس از آن HIDA وارد روده باریک می‌شود.

اما بر خلاف بیلی‌روبین در شکل رادیوشیمیایی خود بدون کونژوگاسیون یا متابولیسم دفع می‌شوند (شکل ۲). به این دلیل که Tc-99m HIDA همان مسیر بیلی‌روبین را طی می‌کند، می‌تواند به‌صورت رقابتی توسط سطح بالای بیلی‌روبین در خون مهار شود.

اختلال عملکرد کبدی موجب تغییر در فارماکوکینتیک HIDA می‌شود که آن هم موجب برداشت، ترشح و کلیرانس با تأخیر رادیودارو شده و به‌دلیل این که کلیه مسیر دیگری برای دفع رادیودارو است که درصد بسیار کمی از رادیودارو را دفع می‌کند، با اختلال عملکرد در سیستم کبدی صفراوی، دفع ادراری رادیودارو افزایش می‌یابد.

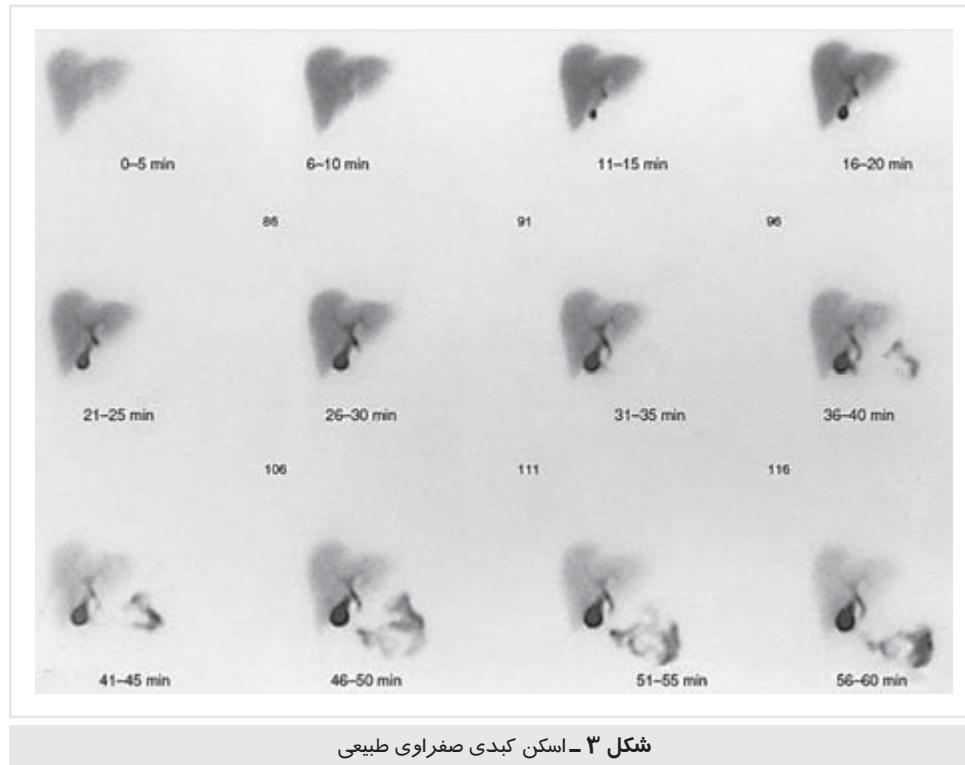


شکل ۲ - سفیزیولوژی جریان صفرا و فارماکوکینتیک Tc-99m HIDA

۱-۱ - مداخله‌های فارماکولوژیک

سولفات مرفین: مرفین به‌طور معمول برای تشخیص کوله‌سیستیت حاد به‌کار برده می‌شود. زمانی که مرفین به‌صورت وریدی در مقدار مصرف پایین (0.4 mg/Kg) تزریق شود، اسفنکتر اودی منقبض شده و فشار داخل صفراوی افزایش می‌یابد. در مواردی که تا ۱ ساعت بعد از تزریق HIDA کیسه صفرا رؤیت نشود یا باید زمان تصویربرداری افزایش یابد و یا مرفین تزریق شده و اسکن به مدت نیم ساعت ادامه یابد. در صورتی که بعد از اتمام

تصویربرداری، باز هم کیسه صفرا مشاهده نشود فرد مبتلا به کوله‌سیستیت حاد است. بنابراین، از تداخل مثبت داروی مرفین با رادیوداروی HIDA به‌منظور کاهش زمان تصویربرداری استفاده می‌شود. **کوله‌سیستوکینین (CCK):** یک هورمون پلی‌پپتیدی است که توسط سلول‌های موکوزال بخش پروگزیمال روده کوچک در پاسخ به چربی و پروتئین ترشح می‌شود. برهمکنش CCK با گیرنده‌هایش در دیواره کیسه صفرا و اسفنکتر اودی موجب انقباض کیسه صفرا و شل شدن اسفنکتر



شکل ۳ - اسکن کبدی صفراوی طبیعی

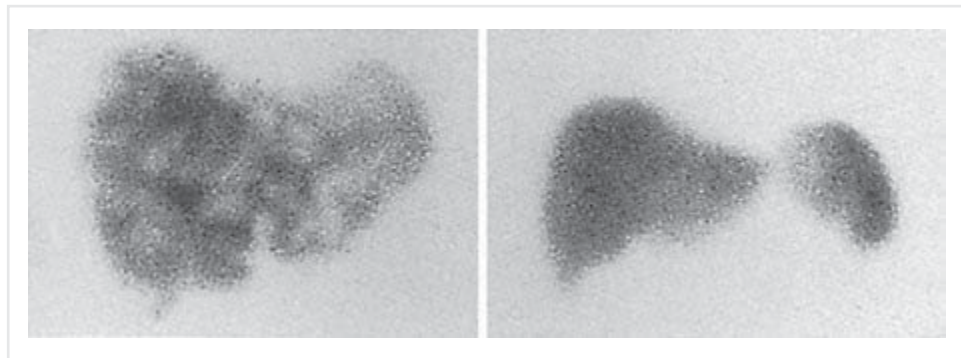
توسط سلول‌های رتیکولواندوتلیال کبد، طحال و مغز استخوان فاگوسیت می‌شوند، انجام می‌گیرد. با استفاده از این تصاویر می‌توان علاوه بر بررسی اندازه و شکل کبد و طحال، به عملکرد غیرطبیعی سلول‌های رتیکولواندوتلیال این اعضا پی برد. برداشت کاهش یافته موضعی، منتشر یا ناهمگن می‌تواند نشان‌دهنده تخریب سلول‌های کبد و طحال باشد.

پس از تزریق داخل وریدی ذرات $Tc-99m$ سولفور کلویید ($0/1$ تا 1 میکرومتر)، آن‌ها توسط سلول‌های رتیکولواندوتلیال شامل سلول‌های کوپفر

اودی می‌شود. این ترکیب پیش از تصویربرداری در بیمارانی که بیش از 24 ساعت ناشتا بوده‌اند برای تخلیه کردن کیسه صفرا به کار می‌رود و یا در بیماران مشکوک به بیماری کیسه صفرا یا آکالکالوس پس از این که کیسه صفرا مشاهده گردید، برای اندازه‌گیری کسر تخلیه کیسه صفرا ($GBEF^2$) به کار برده می‌شود.

۲ - $Tc-99m$ سولفور کلویید جهت تصویربرداری آناتومی کبد و طحال

تصویربرداری از کبد و طحال پس از تزریق کلویدهای نشان‌دار شده با $Tc-99m$ که به سرعت



شکل ۴ - متاستازهای سرطان کولون در اسکن Tc-99m sulfur colloid. چپ: متاستازهای کبدی، راست: پاسخ مناسب به درمان ۴ ماه بعد

روش انجام این اسکن به این صورت است که ابتدا مقداری خون از بیمار گرفته شده و با Tc-99m در شرایط خاص نشان‌دار می‌شود و به‌منظور دنا توره شدن، گلبول‌های قرمز نشان‌دار شده را در دمای ۴۹/۵ درجه سانتی‌گراد حرارت می‌دهند. سپس مجدداً به بیمار تزریق می‌شود و ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد تصویربرداری از ناحیه شکم و لگن در نماهای مختلف به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه انجام می‌شود و از آن جایی که طحال به‌عنوان قبرستان گلبول قرمز معروف است، گلبول‌های قرمز دنا توره شده را به‌طور اختصاصی برداشت می‌کند.

۴ - ^{131}I -lipidol و ^{90}Y -microsphere جهت رادیوآمبولیزاسیون^۳

یکی از روش‌های درمان کارسینومای هپاتوسلولی و متاستازهای کبدی استفاده از شریان کبدی برای رساندن عوامل دارویی به سلول‌های سرطانی است. به این روش «رادیوآمبولیزاسیون» گفته می‌شود. رادیوآمبولیزاسیون نوعی درمان مستقیم تومور

کبد (۸۵ درصد)، ماکروفاژهای طحال (۱۰ درصد) و مغز استخوان (۵ درصد) از جریان خون برداشته می‌شوند. برداشت ذرات در مدت ۱۵ دقیقه کامل می‌شود و پس از فاگوسیتوز، ذرات در درون سلول باقی می‌مانند. در شکل (۴) متاستازهای سرطان کولون توسط اسکن Tc-99m sulfur colloid قابل تشخیص هستند.

۳ - تصویربرداری انتخابی از طحال توسط گلبول‌های قرمز خون دنا توره شده و نشان‌دار با Tc-99m

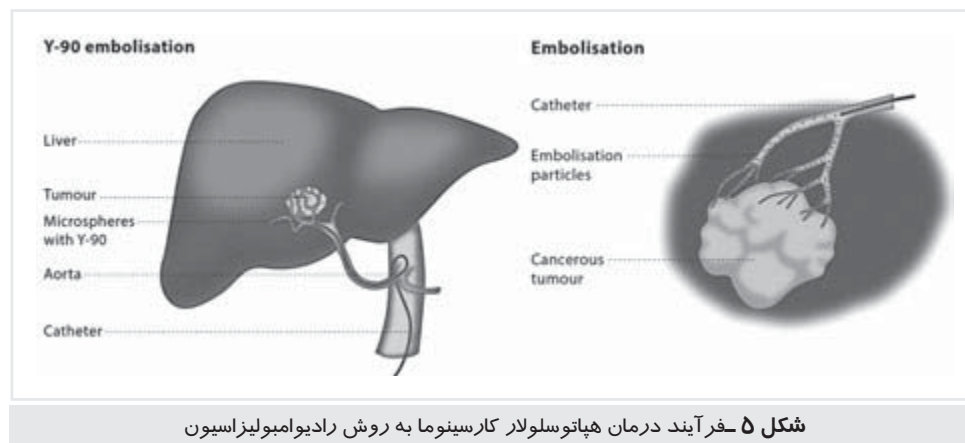
روش تصویربرداری از طحال توسط گلبول‌های قرمز خون دنا توره شده توسط حرارت و نشان‌دار شده با Tc-99m به‌دلیل فقدان برداشت رادیودارو توسط کبد، روش تصویربرداری انتخابی برای طحال است. این روش اطلاعات مفیدی را در بسیاری از وضعیت‌های بالینی مانند کبد بزرگ شده یا آتروفی شده، بافت طحال اکتوپیک، ضایعه‌های فضاگیر و آنفارکتوس در طحال را در اختیار پزشکان قرار می‌دهد.

شریان، درمان را به‌طور مستقیم به درون تومور می‌رساند و بنابراین، قرار گرفتن سلول‌های کبدی طبیعی را در معرض این عوامل به حداقل می‌رساند. روش رادیوآمبولیزاسیون نسبت به پرتودرمانی کبد نیز ارجحیت دارد. زیرا بافت کبد نسبت به پرتو از حساسیت بالایی برخوردار است، بنابراین، با پرتودرمانی امکان از بین رفتن بافت طبیعی کبدی نیز وجود دارد (شکل ۵).

مهم‌ترین رادیوداروهای که در این روش درمانی به کار برده شده‌اند ^{131}I -lipidol و ^{90}Y -microsphere هستند که به صورت تجاری برای درمان کارسینومای هپاتوسلولی تولید می‌شوند.

کبدی است که به‌دنبال تزریق ذراتی با اندازه حدود ۳۰ میکرون و نشان‌دار شده با رادیونوکلئیدهای درمانی نظیر: ^{131}I و ^{90}Y انسداد در بستر مویرگی رخ داده و با ساطع شدن پرتوهای β^- به‌صورت موضعی بافت تومور از بین می‌رود.

مزیت تزریق انتخابی به درون شریان کبدی بر پایه تأمین دوگانه خون در کبد است. زمانی که یک تومور در کبد رشد می‌کند، بیشتر خون مورد نیازش را از شریان کبدی می‌گیرد اما خون مورد نیاز سلول‌های کبدی طبیعی به‌طور عمده توسط جریان خون ورید پورت تأمین می‌شود. تزریق داروهای شیمی درمانی، کموآمبولیزاسیون^۴ و میکروسفرهای نشان‌دار شده با رادیوایزوتوپ‌های درمانی به درون



شکل ۵- فرآیند درمان هپاتوسلولار کارسینوما به روش رادیوآمبولیزاسیون

منابع

1. Ziessman H.A. O'Malley J.P. Thrall J.H. Nuclear Medicine: The Requisites, Fourth Edition, Elsevier, 2014.
2. Mulholland N. clinical guidelines for hepatobiliary scintigraphy, British Nuclear Medicine Society clinical guidelines, February 2015.
3. Ziessman H.A. Hepatobiliary Scintigraphy in 2014. J Nuclear Med 2014; 55, 1-9.

زیرنویس‌ها

1. Acalculous chronic gallbladder disease
2. Gallbladder djection fraction
3. Radioembolization
4. Chemoembolization