

Tübüler Radyofarmasötiklerin Klirenslerinin Tek Kan Örneği Metodu ile Hesaplanması için Kılavuz

Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nefroüroloji Çalışma Grubu

Belkis Erbaş⁽¹⁾, Eser Ergün⁽¹⁾, Nalan Alan⁽²⁾, Ayşegül Dirlik⁽³⁾, Fırat Güngör⁽⁴⁾, Levent Kabasakal⁽²⁾, Pınar Kıratlı⁽¹⁾, Zehra Özcan⁽³⁾, Özlem Özmen⁽²⁾, Haluk Sayman⁽²⁾, Cüneyt Türkmen⁽²⁾.

(1) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı., (2) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı., (3) Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı., (4) Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı.

Turk J Nucl Med, 2001, Vol. 10, (Supp)

Guideline for Clearance Measurement of Renal Tubular Agents Using Single Sample Method

Turkish Society of Nuclear Medicine
Nephro-Urology Task Group

I. Amaç

Bu kılavuzun hazırlanış amacı Nükleer Tıp uzmanlarına tek kan örneği kullanılarak tübüler radyofarmasötiklerin klirensinin hesaplanmasında izlenecek adımları tanımlamak, olası hata nedenlerini belirterek, güvenilir bir yöntem izleyerek ölçümün yapılmasını ve değerlendirilmesini sağlamak için yol göstermektir.

II. Genel Bilgi ve Tanımlar

Kuramsal olarak ekstraksiyon oranı %100 olan bir maddenin plazma klirensi böbrek kan akımı (RBF) miktarını gösterir. Bu değere en yakın olan PAH'ın ekstraksiyon oranı %90 civarındadır. RBF'un değerlendirilmesinde rutin uygulamada en kolay kullanılan radyoaktif iyot ile işaretlenmiş olan ortho-iodo hippurat'ın (131-OIH) ekstrak-

siyon oranı daha düşük olup %70-85 arasındadır. Bu nedenle 131-OIH ile ölçülen ve beklenen RBF'den daha düşük olan klirens değeri efektif renal plazma akımı (ERPF) olarak isimlendirilir. ERPF 131-OIH veya 123-OIH ile ölçülebilir (1-3). Ancak bu iki radyofarmasötik ülkemizde nadiren kullanılmaktadır.

99m Tc -MAG₃ ve 99m Tc -EC gibi diğer tübüler ajanların klirensleri hesaplanabilir, ancak ERPF olarak adlandırılmazlar. 99m Tc -MAG₃ ün klirensi hippuran klirensine göre %30-40 oranında daha düşüktür. 99m Tc -EC nin klirens hızı ise hippurana göre daha fazladır. Bu nedenlerle bu radyoaktif maddelerin klirensleri için farklı formüller ve adlandırmalar kullanılmıştır. Yüksek oranda proteinlere bağlandığı, glomerüllerden süzülmediği için doğrudan tübüler fonksiyonu yansıtan 99mTc-MAG₃

klirensi Bubeck tarafından TER= tubuler extraction rate) olarak adlandırılmıştır (4). Literatürde $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ve $^{99m}\text{Tc-EC}$ klirens değerlerinin regresyon formülleriyle ERPF değerine dönüştüren formüller yayınlanmış olmasına rağmen, bu formüllerin kullanılmasının doğruluğu tartışmalıdır. Ayrıca $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ve $^{99m}\text{Tc-EC}$ 'nin tekrarlanabilir olmadığını, bu nedenle klirens değerlerinin hasta takibinde kullanılmasını önermeyen yazarlar olduğu gibi, tam tersini savunanlar da mevcuttur.

Renal ajanların klirenslerinin ölçümü tek enjeksiyon-çoklu örnekleme yöntemi ile biexponansiyel fonksiyon kullanılarak yapılabilir. Enjeksiyon sonrasında 9-12 kan örneği alınarak aşağıdaki formüle göre elde edilen eğrinin altında kalan alanın enjekte edilen doza bölünmesiyle klirens değeri hesaplanır (5).

$$P(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

Ancak rutin uygulamada çoklu kan örnekleme yapılmasında zorluklar vardır. Bu nedenle tek enjeksiyon-tek kan örneği kullanan yöntemler geliştirilmiştir. Bu kılavuzda tek kan örneği ile yapılan ölçümlerden söz edilecektir.

III. Endikasyonlar

1. Böbrek fonksiyonlarının etkilenebildiği renal veya sistemik hastalıklarda böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi ve izlenmesi.
2. Nefrotoksik ilaç kullanımında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve izlenmesi (Siklosporin, kemoterapötikler gibi).
3. Transplant böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve izlenmesi.

Kontrendikasyon: Bilinmiyor.

IV. Uygulama Yöntemi

1. *Hasta Hazırlığı:*
(Dinamik Böbrek Sintigrafisi Kılavuzu'na bakınız). Vücut alanı hesabı için hastanın boyu ve kilosu bilinmelidir.
2. *Radyofarmasötik:*
 $^{131}\text{-OIH}$, $^{123}\text{-OIH}$, $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$, $^{99m}\text{Tc-EC}$.
Doz: Sadece klirens ölçümü yapılacak ve görüntüleme yapılmayacak ise erişkin hasta için minimum doz $^{131}\text{-OIH}$ (veya $^{123}\text{-OIH}$) için 2 MBq dir. $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ve $^{99m}\text{Tc-EC}$ için gerekli minimum aktivite 2 MBq dir. Eş zamanlı olarak görüntüleme yapılması planlanıyorsa rutin uygulama için geçerli olan dozlar kullanılır.
3. *Dozun, standard solüsyonun ve kan örneklerinin hazırlanması*
 - a) Ölçüm yapılan tüm cihazların kalite kontrollerinin yapılmış olması gerekir.
 - b) Standard hazırlanması için aynı hacimdeki iki enjektöre eş miktarda radyoaktif madde çekilmelidir. Hata olasılığını azaltmak için hacimler 1 ml'nin altında olmamalıdır. Gerekirse serum fizyolojik ile hacim tamamlanabilir. Biri enjeksiyon için, diğeri standard solüsyon hazırlanması için kullanılacaktır. Eş miktarda aktivite çekilmesini sağlamak için aktivite ölçümü veya ağırlık yöntemi kullanılabilir. Aktivite ölçümü için doz kalibratörü, kuyu sayacı veya gama kamera kullanılabilir. Aynı konumda ve aynı koşullarda sayım yapılmalıdır. Enjektörler dedektöre çok yakın veya çok uzak mesafeden sayılmamalıdır. Sayım sırasında kullanılan matris ve sayım süresine dikkat edilerek 'pixel over' ve saturasyon olmamasına dikkat edilmelidir. Ölçülen zemin aktivite değeri çıkarılmalıdır. Aktiviteler arasındaki fark %5'i geçmemelidir. Alternatif olarak her iki enjektör ağırlığı tartılarak eşitlik kontrol edilebilir. Bu yöntemin daha

doğru sonuç verdiği düşünülmektedir (GFR kılavuzuna bakınız).

- c) Standart solüsyon hazırlanması için: 50 ml hacmindeki volümetrik balon şişe stok solüsyon olarak işaretlenir ve yarıya kadar su doldurulur. Aktivite 1' ml lik enjektör ile çekilir. Kuyu sayacın ölü zamana girmemesi için 1.5 mCi'den fazla aktivite olmamasına dikkat edilmelidir. Aktivitesi ve ölçüm zamanı kaydedilir. Volümetrik şişeye aktivite aktararak 50 ml'ye tamamlanır. Ağzı sıkıca kapatılarak en az 5 saniye çalkalanır. Enjektörde kalan aktivite sayılır ve kaydedilir. 100 ml'lik volümetrik balon şişe hazırlanır, standart solüsyon olarak işaretlenir ve yarıya kadar su ile doldurulur. Stok solüsyondan dikkatlice 1 ml alınarak standart solüsyon şişesine konur. Şişe 100 ml'ye tamamlanır. Ağzı sıkıca kapatıldıktan sonra en az 5 saniye çalkalanır. Hazırlanmış olan standart solüsyondan dikkatlice 1 ml çekilerek gama sayaçta ölçülmek üzere sayım tüpüne konur ve Standart 1 olarak işaretlenir. Aynı yöntemle standart 2 ve standart 3 örnekleri hazırlanır. Pipetlemedeki hatalar örnekler arasında sayım farkı olmasına yol açar. Bu durumda standart örnekler yenisinden hazırlanmalıdır.

Standart sayımlar dilüsyon faktörü ile çarpılarak verilen doz hesaplanmış olur.

- d) Doz doğrudan intravenöz olarak verilmedir. Kısmen damar dışına enjeksiyon yapılması çalışmanın doğruluğunu etkileyecektir. Enjeksiyon ve kan örnekleri için farklı ven kullanılmalıdır. Enjeksiyon için üç yollu musluk kullanılabilir. Yollardan birine 10 ml lik heparinize (veya ACD kullanılabilir), serum fizyolojik içeren bir enjektör ve diğerine kan örnekleri alınacak enjektör takılmalıdır. Kan örnekleri alınırken hemolizi minimize etmek için 18-20 numaralı iğne uçları tercih edilmelidir. Doz enjeksiyonu öncesinde ve sonrasında enjektör

ile birlikte kullanılan üç yollu musluk ve kanül doz kalibratöründe sayılmalı ve aktivite kaydedilmelidir.

4. Hesaplama

OIH Klirensi (ERPF)

¹³¹I-OIH için ERPF hesaplama yöntemi olarak Tauxe yöntemi önerilmektedir (3). Tek kan örnekli metod için ideal örnekleme zamanı 44. dakikadır. Ancak 39-49. dakikalarda yapılan örnekleme de kabul edilebilir sonuçlar vermektedir. Kullanılacak formül 44. dakika örnekleme için aşağıdaki gibidir.

$$\text{ERPF} = 1126.2 (1 - e^{-0.008 (\text{ID}/\text{Cn}_{44} - 7.8)}) \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$$

$$\text{ID} = \text{enjekte edilen doz sayımı}$$

$$\text{Cn} = 44. \text{ dakika kan örneği sayımı}$$

Örnekleme zamanı 44. dakikadan farklı olursa aşağıdaki formül kullanılır.

$$\text{ERPF} = F_{\max} (1 - e^{-\alpha (\text{ID}/\text{Cn}(t) - \text{Vlag})}) \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$$

$$F_{\max} = 2501.3 - 108.1t + 2.656t^2 - 0.0206t^3$$

$$\alpha = 0.0236 - 0.00035t$$

$$\text{Vlag} = 3.897 + 0.3t - 0.0048t^2$$

$$t = \text{örnekleme zamanı (dakika)}$$

99mTc-MAG₃ Klirensi

I. 99mTc-MAG₃ kullanılarak yapılacak hesaplamalarda Bubeck yöntemi önerilmektedir (5).

44 dakikada yapılan örnekleme için aşağıdaki formül kullanılmaktadır.

$$\text{TER}(\text{MAG}_3) = -318.6 + 145.9 \ln (\text{ID}/\text{Cn}_t) \text{ mL/dak}/1.73 \text{ m}^2$$

Diğer örnekleme zamanları için aşağıdaki formül kullanılmalıdır.

$$\text{TER}(\text{MAG}_3) = \alpha + \beta \ln (\text{ID}/\text{Cn}_t) \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$$

$$\alpha = 517 e^{-0.011xt}$$

$$\beta = 295 e^{-0.016xt}$$

ID=enjekte edilen doz (cps)
 C=örnek sayımı (cps/litre)
 $C_n=C \cdot BS / 1.73 \text{ m}^2$ =vücut alanına normalize edilmiş örnek sayımı
 t=örnekleme zamanı (dakika)

II. Alternatif bir yöntem olarak 1 yaşın üzerindeki çocuklar için aşağıdaki formül kullanılabilir (6).

$$99\text{mTc-MAG}_3 \text{ klirensi} = \frac{A}{P(t) \cdot e^{-a(t-35)}} + B$$

A=665.89

P(t)=plazma konsantrasyonu (%ID/litre)

a=0.0298512

t=örnekleme zamanı (30-40 dakika arası)

B=1.89

Yukarıdaki formülleri kullanarak 99mTc-MAG₃ klirensinin normal değerleri erişkin ve çocuklar için ayrı ayrı bildirilmiştir (7, 8).

Tc99m-EC Klirensi

I. 99mTc-EC klirensi için birkaç farklı formül yayınlanmıştır. Stoffel tarafından en uygun örnekleme zamanı 80.dakika olarak bulunmuştur (9).

$$99\text{mTc-EC klirensi: } 529.51 (1 - e^{-0.0108 (Vt - 7.89)})$$

(s.e.e=14.6 mL/dakika)

Vt: dağılım hacmi

II. Kabasakal ve arkadaşları tarafından önerilen formül ile ise örnekleme zamanı olarak 54. dakika en uygun zaman olarak tespit edilmiştir (10).

$$99\text{mTc-EC klirensi: } 1454.21x (1 - \exp^{(-0.00457 (ID/C_{54})^{-3.55}})) \text{ mL/dakika (s.e.e=32.7 mL/dakika)}$$

ID/C₅₄=enjekte edilen dozun 54. dakika kan örneği aktivitesine oranı

III. Örnekleme zamanı 54. dakika olan bir başka formül ise aşağıdaki gibidir (11, 12).

$$99\text{mTc-EC klirensi} = 728x (1 - e^{-0.0097 (ID/C_{54})^{4.15}}) \text{ mL/dakika (s.e.e=24.2 mL/dakika)}$$

IV. 50. ve 60. dakikalar arasında herhangi bir zamanda örnekleme yapılmasını sağlayan ve çocuklarda da rahatlıkla kullanılabilen, 99mTc-MAG₃ için tarif edilmiş olan TER (MAG)₃ algoritmasına benzer bir algoritma kullanılabilir (13).

$$99\text{mTc-EC klirensi} = -869e^{-0.0077t} + 380e^{-0.0103t} \times \text{Ln} (ID/c_n) \text{ mL/dakika} / 1.73 \text{ m}^2 \text{ (s.e.e=23.15 mL)}$$

t=örnekleme zamanı (dakika)

ID=enjekte edilen doz

c_n=1.73 m² ye normalize edilmiş örnek sayımı

V. Yorumlama

Elde edilen değerler vücut yüzeyine (1.73 m²) göre düzeltilmelidir. Eğer böbreklerin rölatif klirens değerleri hesaplanmak isteniyorsa ve eşzamanlı olarak görüntüleme yapılmış ise, elde edilen rölatif fonksiyon değerlerine göre hesaplama yapılabilir.

Elde edilen değerler bilinen normal değerler ile karşılaştırılmalıdır.

VI. Hata Nedenleri

1. Doz infiltrasyonu sonucun geçersiz olmasına yol açar.
2. Pipetleme hataları standart solüsyon örneklerinin sayımında farklı sonuçlar alınmasına yol açar. Yeniden standart solüsyon örnekleri hazırlanmalıdır.
3. Örneklemenin erken veya geç yapılması sonucu etkiler. Örnekleme zamanı istenen zamandan farklı ise düzeltim yapılması şarttır.
4. Aktivitenin ölçümünde kullanılan cihazların kalibrasyonlarının doğru yapılmamış olması hatalı sayımların alınmasına sebep olur.
5. Enerji setinin kullanılan radyofarmasötige uygun yapılmaması hatalı sonuçlara yol açar.

Kaynaklar

1. Peters AM. Quantification of renal hemodynamics with radionuclides. *Eur J Nucl Med.* 1991;18(4):274-86.
2. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, et al. Report of the radionuclides in nephrourology committee on renal clearance. *J Nucl Med.* 1996;37(11):1883-90.
3. Tauxe WN, Dubovsky EV, Kidd T Jr., et al. New formulas for the calculation of effective renal plazma flow. *Eur J Nucl Med.* 1982;7(2):51-4.
4. Bubeck B. Renal clearance determination with one blood sample: improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Sem Nucl Med.* 1993;23(1):73-86.
5. Sapistein LA, Vidt DG, Mandel MJ, et al. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in dog. *Am J Physiol.* 1955;18:1330-6.
6. Piepsz A, Gordon I, Hahn K, Kolinska J, et al. Determination of technetium-99m-mercaptoacetyltriglycine plazma clearance in children by means of a single blood sample: a multicentre study. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(3):244-8.
7. Schofer O, König G, Bartels U, et al. Technetium-99m mercaptoacetyltriglycine clearance: reference values for infants and children. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(11):1278-81.
8. Erbaş B, Kahraman N, Li Y, et al. Normal values of ^{99m}Tc -MAG₃ clearance in 500 subjects with normal renal function. *J Nucl Med.* 1996;37:293p
9. Stoffel M, Jamar F, Nerom CV, et al. Technetium-99m L, L ethylenedicysteine clearance correlation with iodine-125 orthoiodohippurate for the determination of effective renal plazma flow. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(4):365-70.
10. Kabasakal L, Yapar AF, Özker K, et al. Simplified technetium-99m-EC clearance in adults from a single plazma sample. *Eur J Nucl Med.* 1997;38(11):1784-86.
11. Çiftçi İ, Erbaş B. Estimation of plazma clearance of ^{99m}Tc -EC using multiple blood samples in healthy subjects and patients, in: *Radionuclides in Nephrourology 98* (eds) Thomsen HS, Nally JP, Britton K, Frokiaer J. FADL Publishers, 1998;89-92.
12. Çiftçi İ, Erbaş B. Estimation of Tc-99m-ethylenedicysteine clearance using single sample method. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:856
13. Erbaş B, Çiftçi İ. A new formula to estimate clearance of Tc-99m-EC using single sample method. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:929.