

1543

T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI

PEDİYATRİK OLGULARDA PROTEİN KAYBETTİREN
ENTEROPATİNİN TANISINDA Tc-99m HUMAN
SERUM ALBÜMİN SİNTİGRAFİSİNİN YERİ

Dr. Gonca BURAL

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fırat Güngör

11543

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2003

TEŞEKKÜR

Sayın Prof. Dr. Fırat Güngör, tez çalışmasının her aşamasında ki katkıları ile yol gösterici olmuştur. Yardımları ve sabrı için teşekkür ederim.

Sayın Doç. Dr. Reha Artan' a yardımları ve katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma çalışmam boyunca sağladıkları destek ve yardımlar için ; çalışmada emeği geçen teknisyenlerimize katkılarından ötürü ve aileme manevi destekleri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA	
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
1.GİRİŞ	1
1.1. Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİDE	
PATOFİZYOLOJİ	2
2.2. ALBÜMİN METABOLİZMASI	2
2.2.1. Albüminin Yapısı	2
2.2.2. Dağılım	3
2.2.3. Sentez ve Yıkımı Etkileyen Faktörler	3
2.3. ENTERİK PROTEİN KAYBINDA TANI YÖNTEMLERİ	8
2.3.1. Klinik Bulgular	8
2.3.2. Serum Total Protein ve Albümin Düzeyleri	9
2.3.3. Endoskopik Biyopsi	11
2.3.4. İşaretli makromoleküller ve fekal α -1antitripsin	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Hastalar	13
3.2. Sintigrafik Görüntüleme	13
4. BULGULAR	15

5. TARTIşMA	28
SONUÇ	34
ÖZET	36
KAYNAKLAR	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1 Doğru Negatif Olguya ait Sintigrafi Örneği	17
4.2 Yanlış Negatif Olguya ait Sintigrafi Örneği	18
4.3 Doğru Pozitif Olguya ait Sintigrafi Örneği	22
4.4 Doğru Pozitif Olgu. Tedavi öncesi ve sonrası görüntüler	23
4.5 Doğru Pozitif Olgu. Tedavi öncesi ve sonrası görüntüler	24

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Farklı Hastalıklarda Albümin Metabolizması	5
2.2. Protein Kaybettiren Enteropati ile İlgili Bozukluklar	7
2.3. Serum Total Protein ve Albüminin Yaşa Göre Normal Değerleri	10
4.1. Sintigrafi Sonucu Negatif Hastalar	16
4.2. Sintigrafi Sonucu Pozitif Hastalar	20
4.3. Total Protein ve Albümin Düzeylerine Göre Sintigrafi Sonuçları	27

1.GİRİŞ

‘İdiopatik hiperkatabolik proteinemi’ ilk kez 1959’da Gordon tarafından tariflendi (1) Gordon, serum proteinlerinin intestinal sisteme kaybindan, ‘eksudatif enteropati’ adı verilen bir olayın sorumlu olduğunu ortaya koydu. Bu terim, ince veya kalın bağırsağa lokalize, aktif eksudatif bir olayı tanımlasa da daha yakın zamanda bildirilen raporlar, reflü ösefajitise bağlı ösefagustan ve hipertrofik gastropatiye bağlı, mideden enterik protein kaybı olduğunu ortaya çıkardı. Waldmann tarafından ortaya atılan daha kapsamlı bir terim ‘gastrointestinal protein kaybı’, lezyonların yaygın dağılımını ve protein kaybının transudatif karakterini daha kesin bir şekilde yansıtmaktadır (2,3). Protein kaybettiren enteropati (PKE) serum proteinlerinin, gastrointestinal sistemde kaybına bağlı oluşan bir sendromdur (4-8). PKE spesifik bir hastalık değil patofizyolojik bir durumdur (9)

1.1 Amaç: Bu çalışmada pediyatrik olgularda protein kaybettiren enteropati tanısında Tc-99m HSA’ nın diagnostik değerinin ve takipte kullanım etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİDE PATOFİZYOLOJİ

Gastrointestinal sistem, total protein katabolizmasının % 10'undan sorumludur. Normalde her gün, dolaşımdaki albüminin % 2' den azı kaybolur. Gastrointestinal protein katabolizmasında proteinler enterositlere taşınıp, lizozomların içinde parçalanırlar. Bu durum, proteinlerin bağırsak lümenine geçtiği PKE' den farklıdır. Normal koşullarda enterositlerin hücre membranları apikal sıkı bağlantı noktalarından bağlanırlar ve geçirgen olmayan bir bariyer oluştururlar. Mukozal erozyon ve ülserasyonlar sonrası bu bariyerin bozulması proteinlerin gastrointestinal lümene geçmesine yol açar. Ayrıca bağırsak lenfatik drenajını lakteallere taşıyan lenfatik damarlarda basınç artması sonucu ince duvarlı lenfatik kanalların rüptüre olması ile de , proteinlerin kaybı söz konusu olabilmektedir (10). Bu olay sırasında pek çok plazma proteini kaybolur ancak albümin vasküler alanda onkotik basıncın düzenlenmesinden sorumlu olduğundan, albümin kaybının sonuçları daha dramatiktir.

2.2. ALBÜMİN METABOLİZMASI

Hipoalbüminemi PKE' nin iyi bir göstergesidir. Ancak hipotalbüminemi bir çok durumda meydana gelebilir. Albümin düzeyleri sentez, yıkım ve distribüsyonu etkileyen birçok faktöre bağlıdır.

2.2.1. Albüminin Yapısı

Karaciğer tarafından sentezlenip plazmaya taşınan major proteindir. Polipeptid zincirin moleköl ağırlığı, 69.000 ila 70.000 arasındadır. 580-585 aminoasitten oluşur. Moleköl dokuz çift halka yaparak katlanır ve disülfid bağları ile birarada tutulur. Albümin plazmada osmotik basıncı ayarlar; metalleri, iyonları, yağ asitlerini, aminoasitleri, metabolitleri, bilirubini,

enzimleri, ilaçları, ve hormonları taşıy Karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumuna bağlı poliribozomlar albümin sentezlerler. Deneysel çalışmalar albümin sentezinin 20 dakika sürdüğünü göstermiştir. Karaciğer hücre popülasyonunun üçte biri albümin sentezinde aktif rol oynar. Yeni sentezlenen moleküller, hepatik lenf ile direk hepatik sinüzoidlere salınırlar. Sinüzoidler hasarlı olduğunda veya karaciğer sirozuna bağlı postsinüzoidal portal hipertansiyon varsa, yeni sentezlenen albüminin % 87 gibi büyük bir miktarı karaciğerin vasküler kompartmanını 'by - pass' eder, doğrudan asite geçerek kaybolur.

2.2.2. Dağılım

Serum albümini intravasküler ve ekstrasvasküler havuzda dağılır. İntravasküler ve ekstrasvasküler havuzlarda dengeye ulaşılması 7-10 gün alır. İntravasküler alan albümin kitlesinin % 35' ini ekstrasvasküler alan ise % 65' ini oluşturur. Ekstrasvasküler albüminin % 50' ye yakını deride bulunur. Vasküler sistemi terkettikten sonra albüminin % 80' i torasik kanal ile plazmaya döner. Albüminin ekstrasvasküler değişebilen havuzu hemoraji, masif proteinüri, protein kaybettiren enteropati, ve uzun süreli açlıkta plazmaya mobilize olabilir.

2.2.3. Sentez ve Yıkımı Etkileyen Faktörler

Aminoasitler. Albümin sentezini etkileyen en önemli faktör beslenmedir ya da daha da özelleştirirsek sentez alanına aminoasit sağlanmasıdır. Çalışmalar protein alımındaki değişikliklerin albümin sentezine etkisinin total karaciğer protein üretimine etkisinden daha belirgin olduğunu göstermiştir. Açlıkta ya da proteinden fakir diyet ile beslenen durumlarda 24 saat içinde albümin sentezi % 50 azalır. Açlıkta protein sentezi azalması, karaciğere dönen endojen aminoasit kaynağına rağmen devam eder. Proteinlerin aşırı yıkımı olurken sentez azalır. Bu plazma konsantrasyonunda düşüşe neden olur.

Bütün aminoasitler albümin sentezinde efektif değildir Triptofan karaciğer proteinlerinde en az rastlanan aminoasittir Arjinin, lizin, fenilalanin, glutamin, alanin, treonin, prolin ve ornitin ise kısmi etkiye sahiptir

Hormonlar. Glukokortikoidler growth hormon ve insülin albümin sentezini stimüle ederler Glukoz isülini arttırıp, glukagonu düşürerek, aminoasitlerin sentezde kullanımını arttırır ve proteinlerin yıkımını azaltır

Hepatik Ortam. Hepatik interstisyel sıvı düşük miktarda albümin içerir ve albümin sentezi üzerine önemli etkiye sahiptir Kolloid içeriğinde azalma olması albümin sentezini başlatır Tuzdan fakir infüzyonlara veya diğer kolloidlere cevap olarak hepatic interstisyel sıvı basıncı artarsa albümin sentezi durur. Böylece albümin sentezi ekstraselüler onkotik basınç tarafından düzenlenir. Doku hasarı, neoplastik olaylar, viral ve bakteriyel enfeksiyon ve enfestasyonlar 'akut faz cevabına' neden olarak albümin sentezini azaltırlar

Katabolizma. Albümin yıkımını etkileyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Yeni ve eski albümin molekülleri benzer şekilde yıkımdan etkilenir Albüminin %3-%4' ü günlük yıkıma uğrar Mekanizmalar albümin kitlesine bağımlıdır ve intravasküler albümin hacminden etkilenir Teorik olarak hipoalbümineminin katabolik hız ile ilişkili olması beklenir ancak bu her zaman gerçekleşmez.

Hipoalbümineminin derecesi en az üç farklı değişkene bağlıdır. (1) albümin kaybının hızı , (2) karaciğerde albümin sentez hızında artış (3) Düşük serum düzeylerine yanıt olarak albüminin nonenterik katabolizmasının azalması.

Tablo 2 1.'de çeşitli hastalıklarda albümin sentez ve yıkım değişiklikleri görülmektedir (11)

Tablo 2.1.

FARKLI HASTALIKLARDA ALBÜMİN METABOLİZMASI

Hastalık	Sentez	Yıkım
Siroz		
Asit yok	↓	—
Asit var	↓	↑↑
Renal hastalık		
Protein kaybı	—	↑
Nefrozis	↑	↓↓
Lenfatik obstrüksiyon	—	↑↑
Gastrointestinal sistem hastalığı	↑	↑↑

Normal böbrek, albümin yıkımında küçük bir rol oynar. Gastrointestinal sistem, günlük yıkılan ve kaybolan total albümin kitlesinin % 10'undan sorumludur. Tükürükte ve gastrointestinal sekresyonlarda plazma proteinlerinin hepsinden eser miktarda bulunur. Günlük katabolize edilen albümin miktarının % 10' una karşılık gelen eden bu sızıntı, deskuame olan hücreler ile birlikte intestinal villüslerin apikal kısmındaki lamina propriadan lenf kaybının bir sonucu olabilir. Hidroliz sonrası albüminin ve diğer proteinlerin içerdği aminoasitler lümende kaybolurlar, reabsorbe edilip yeniden kullanılırlar.

Çok sayıda hepatik ve gastrointestinal hastalık devam eden protein kaybı ile ilgilidir. Sirozda, albümin sentez hızının hafif düzeyde azaldığı raporlanmıştır. Hipoalbüminemi asidik sıvıdaki katabolizmadan daha çok etkilenir. Nefrotik sendrom ve protein kaybettiren enteropatide sentez hızı kayıp hızına yetişemez. Sentez hızında azalma, malnütrisyon ve gastrointestinal sistemden protein sızıntısı olan durumlarda da bildirilmiştir.

Artmış yıkım hızı uyarısına karşılık sentez mekanizmasının yanıt vermemesinin nedeni halen açıklanamamıştır.

Sonuçta hastalarda hipoalbuminemi, ödem, ishal ve diğer serum proteinlerinin kaybına bağlı semptomlar gelişir.

Protein kaybı farklı mekanizmalar ile gerçekleşir.

1 Enterosit hasarı sonrası intestinal hücrelerde permeabilite artışı

2 Mukozal erozyon ve ülserasyon sonrası lümene inflamatuvar eksuda sızması

3 Lenfatik obstrüksiyon ile birlikte gastrointestinal sisteme lenf sızması

Plazma proteinlerinin gastrointestinal sistemden kaybı birçok nedene bağlı oluşur. Sistemik, konjenital, lokalize veya jeneralize geçici veya uzun süreli benign veya malign bir çok hastalık PKE'ye neden olabilir. PKE en az 85 hastalıkla birlikte tanımlanmıştır.

PKE spesifik bir hastalık değil, patofizyolojik bir durumdur.

Anormal enterik protein kaybının nedenleri ve altta yatan patofizyolojik nedenler tablo 2.2. de listelenmiştir (11)

Tablo 2.2.

**PROTEİN KAYBETTİREN ENTEROPATİ İLE İLGİLİ
BOZUKLUKLAR**

LENFATİK OBSTRÜKSİYON

Konjenital GI lenfanjektazi
Mezenterik lenfatik obstrüksiyon
Crohn Hastalığı
Lenfoma
Whipple hastalığı
Tubeküloz, Sarkoidoz, Arsenik zehirlenmesi

ARTMIŞ SAĞ KALP BASINCI

Perikardit
Konjestif kalp yetmezliği
Fontan Prosedürü veya Mustard operasyonu

GASTROİNTESTİNAL EPİTEL BARIYERİNİN KIRILMASI

Eroziv ve ülseratif
Gastroösefageal reflü ösefajiti
Enfeksiyöz gastrit, enterit
Henoch Scönlein purpurası
Peptik hastalık
Nekrotizan Enterokolit
Graft versus host hastalığı
Psödomembranöz enterokolit
Ülseratif kolit ve Crohn
İdiopatik ülseratif jejunoleit
AIDS, konjenital immün yetmezlik sendromu
İntestinal rezeksiyonu takiben anastomotik ülserasyonlar

EROZYON VEYA ÜLSER OLMAYAN MUKOZAL HASTALIKLAR

Allerjik gastroenteropati

Eozinofilik gastroenteropati

Atopik dermatit

Çölyak hastalığı

Whipple's

Bakterial overgrowth ve tropikal sprue

Menetrier

Sistemik lupus eritematosus

İnfestasyonlar (Giardia, schistosomiasis, malaria)

Mikroskopik veya kollagenöz kolitis

Polipozis (multiple juvenil veya familial adenomatöz)

Lenfomalar

2.3. ENTERİK PROTEİN KAYBINDA TANI YÖNTEMLERİ

2.3.1. Klinik Bulgular

PKE' de tanımlanan semptom ve bulguların spektrumu çok geniştir. Bazı hastaların gastrointestinal yol ile ilgili semptomları olmayabilir. Sadece kronik hastalık bulguları, azalmış plazma onkotik basıncı ve belirgin ödem olabilir. Plazma onkotik basıncının azalmasına bağlı ödem ve kapillerlerden dışarı sıvı sızması PKE' nin en belirgin bulgularıdır. Bunun dışında, kilo alımında azalma, boy uzamasında durma, yağda çözünen vitamin eksikliğinin bulguları, anemi, ağır ve uzun süreli gastrointestinal semptomlar görülebilir. Plazma proteinleri nonselektif olarak kayba uğradığı halde, albümin plazma proteinlerinin içinde en çok kayba uğrayanıdır. İmmünglobulinlerin ve lenfositlerin kaybı ile de rekürren enfeksiyonlar oluşabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi protein kaybettiren enteropati spesifik bir hastalık değil patofizyolojik bir durumdur. Başarılı tedavi için altta yatan hastalığın kesin tanısının geniş ayırıcı tanılar yapılarak konması gerekir

2.3.2. Serum Total Protein ve Albümin Düzeyleri

PKE' nin belirlenmesinde en yaygın kullanılan laboratuvar testi serum total protein ve albümin düzeyleridir. Tablo 2 3 'de serum total protein ve albümininin yaşa göre normal değerleri yer almaktadır (12)

Tablo 2. 3.
SERUM TOTAL PROTEİN ve ALBÜMİNİN YAŞA GÖRE
NORMAL DEĞERLERİ

YAŞ	TOTAL PROTEİN (g/dL)	ALBÜMİN (g/dL)
'Cord'	4,8-8	2,2-4,0
Yenidoğan	4,4-7,6	3,2-4,8
1 gün-1 ay	4,4-7,6	2,5-5,5
1-3 ay	3,6-7,4	2,1-4,8
4-6 ay	4,2-7,4	2,8-5,0
7-12 ay	5,-7,5	3,2-5,7
13-24 ay	3,7-7,5	1,9-5,0
25-36 ay	5,3-8,1	3,3-5,8
3-5 yaş	4,9-8,1	2,9-5,8
6-8 yaş	6,0-7,9	3,3-5,0
9-11 yaş	6,0-7,9	3,2-5,0
12-16 yaş	6,0-7,9	3,2-5,1
Erişkin	6,0-8,0	3,1-5,4

Protein kaybettiren enteropatinin şiddetli olmasına bağlı hepatik sentez mekanizmaları kompensasyon için yeterli değilse, hipoalbüminemi meydana gelir. Kronik enfeksiyon, aminoasitlerin malabsorbsiyonu, malnütrisyon gibi sentez mekanizmalarının artmadığı, orta düzeyde protein kaybı olan durumlarda da hipoalbüminemi meydana gelebilir. Gastrointestinal sistemin protein kaybettiren enteropati ile ilgili birçok diffüz hastalığında, probleme malnütrisyon ve malabsorbsiyon komponentleri eklenerek, karaciğerin kompensatuar sentez yeteneğini azaltırlar. PKE tanısı serum albümin düzeyleri baz alarak konulamaz, çünkü bazı durumlarda sentez hızı, kaybı kompanse edebilir. Enterik protein kaybı direk ölçülerek değerlendirme yapılmalıdır (11).

2.3.3. Endoskopik Biyopsi

Endoskopik biyopsi invaziv bir tanı yöntemidir. Ayrıca mukozal hasara yol açmayan subklinik PKE' ye neden olan durumlarda tanıya yardımcı olamaz.

2.3.4. İşaretli makromoleküller ve fekal α -1antitripsin

PKE tanısında kullanılan işaretli makromoleküller diğer plazma proteinlerine benzer şekilde dağılmalı ve metabolize olmalıdır. Molekül sekresyona uğramamalı, sindirilmemeli ve gastrointestinal sistemden geri emilmemelidir (13). Klinik kullanımını artırmak için teknik, güvenilir ve tekrarlanabilir olmalı, hasta ve laboratuvar için kolay uygulanabilir olmalıdır.

Enterik protein kaybını saptamak için I-131 polivinilpirolidon, I-125 polivinil pirolidon (14), Cr-51 albümin (2), Cr-51 kromik klorid, I -123 albümin (15), Indium-111 klorid (16), In-111 transferrin (17,18), Tc-99m dietilen triamin pentaasetik asit human serum albümin (19), Tc-99m dekstran (20,21), Tc-99m human immünglobulin (21,22), Tc- 99m metilen difosfonat (MDP) (23) ve Tc- 99m Human Serum Albümin (HSA) kullanılan makromoleküllerdir (24).

1977'de Crossley ve Eliot Cr-51 işaretli albumin ile gastrointestinal protein kaybı gösterilen çocuklarda fekal α -1antitripsin (FA1-AT) düzeylerinin, erişkinlerin ve protein kaybettiren enteropati bulgusu olmayan normal çocukların 10 katı olduğunu gösterdi (25).

FA1-AT protein kaybettiren enteropatinin tanısında kullanılacak ajanın gerektirdiği tüm özelliklere ve aşağıda sıralanan avantajlara sahiptir.

1. Bir serum proteinidir.
2. Diyetle yoktur. Bu nedenle fekal düzeyleri sadece intravasküler alandan bağırsağa geçen protein miktarını yansıtır.
3. Molekül ağırlığı 50,000' dir. (Albümininkine oldukça yakındır.)

4. Bir proteaz inhibitörü olduğundan intralüminal proteolizise uğramaz ve parçalanmadan dışkıya atılır.

Cr-51 albümin klirensi ve FAI-AT klirensi arasında lineer bir korelasyon gösterildikten sonra FAI-AT yöntem yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (26-31) Bu testin yaygın kullanılması ile birçok beklenmeyen hastalıkta subklinik PKE bulunmuştur.

Ayrıca FAI-AT klirens yönteminin kullanılması, PKE' nin ayırıcı tanısını hipoalbuminemiye neden olan bozuklukların dışındakileri de kapsayacak şekilde genişletmiştir Bir seride çocukların % 24' ünün serum albümin düzeyleri normal olarak bulunmuştur (32)

Tc-99m işaretli HSA kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışma 24 saat içinde intravenöz enjekte edilen dozun % 0,5' den azının dışkı ve idrar ile atıldığını ortaya çıkardı (33) Bu gözleme dayanılarak gastrointestinal protein kaybını göstermek için 1986 dan itibaren PKE' nin gösterilmesinde Tc-99m HSA sintigrafik görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır (24,34,35)

Diğer tekniklerden farklı olarak sintigrafik görüntüleme gastrointestinal protein kaybının yerini de lokalize edebilme özelliğine sahiptir Ancak PKE' nin gösterilmesinde, Tc-99m HSA ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur

Bu çalışmada, pediyatrik olgularda protein kaybettiren enteropati tanısında Tc-99m HSA' nın diagnostik değerinin ve takipte kullanım etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Mayıs 2001 ve Mayıs 2003 tarihleri arasında pediatrik yaş grubundan hipoalbuminemisi olan ve/ veya klinik olarak PKE şüphesi saptanan 25 hasta (9 kız; 16 erkek, yaş aralığı : 2 ay - 14 yıl, ortalama yaş: 54 ± 55 yıl median: 3 yıl) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda PKE varlığını göstermek için Tc-99m HSA sintigrafisi gerçekleştirildi. Hastalarda total protein ve albümin düzeyleri bakıldı. 25 hastadan çölyak klinik şüphesi olan 17' sinde antigliadin antikorları bakıldı. Hastalarda kesin tanı, biyopsi bulguları (21 hasta) veya klinik takip ve / veya laboratuvar bulguları ile (4 hasta) kondu.

3.2. Sintigrafik Görüntüleme

Hastalara erişkin dozu 740 MBq olacak şekilde kiloya göre hesaplanan Tc-99m işaretli HSA intravenöz enjekte edildi. Anterior batin bölgesinden ilk bir saat içerisinde dinamik, takip eden 1. 2. 4. 6. 8. ve 24 saatlerde statik görüntüleme gerçekleştirildi. Birinci saatin sonunda ek olarak boyun bölgesinden de görüntüleme yapılarak serbest teknesyum varlığı, tiroid ve tükrük bezlerinin vizüalizasyonları kontrol edilerek araştırıldı. Dinamik görüntüler 1' er dakikalık 60 frame olacak şekilde 64 x 64 matriks ile, 1. 2. 4. 6. 8. saatlerdeki statik görüntüler ise 256x256 matriks ile 10 dakika; 24 saatte 20 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi. Görüntülemede SOPHA DST- XI gama kamera ve 'Low Energy – High Resolution' kolimatör kullanıldı.

Görüntüler iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirildi. Gözlemciler arası görüş farklılığı olan görüntüler için yeni bir değerlendirme yapılarak görüş birliğine varıldı.

Abdominal bölgede Tc-99m HSA' nın fizyolojik dağılım yerleri dışında herhangi bir zaman ve lokalizasyonda aktivite izlenmesi patolojik kabul edilerek, sintigrafi pozitif değerlendirildi.

Sintigrafi sonuçları biyopsi bulguları veya klinik takibe dayanan son tanılar ile karşılaştırıldı. Doğru pozitif, doğru negatif, yanlış negatif ve yanlış pozitif hastalar belirlendi. Doğruluk, duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici değer ve negatif belirleyici değerler hesaplandı

İlk sintigrafik görüntüleme sonrası sintigrafileri pozitif olarak değerlendirilen 17 hastadan 8'ine ilk sintigrafi sonrası 4 -11 ay arasında değişen zaman diliminde (median: 6 ay, ortalama 7.2 ± 2.6 ay) tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi amacı ile takip sintigrafisi yapıldı. Takip sintigrafisi sonucu ile hastanın klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı

4. BULGULAR

Yirmibeş hastanın 17'sinde sintigrafik görüntüleme sonucu pozitif, kalan 8'inde ise negatif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların biyopsi bulguları, laboratuvar sonuçları ve klinik takip bilgileri birlikte değerlendirilerek kesin tanıları belirlendi. 20 hastanın son tanısı intestinal biyopsi ile bir hastanın tanısı karaciğer biyopsisi ile dört hastanın son tanısı ise klinik takip ve / veya laboratuvar verileri birlikte değerlendirilerek kondu

Tablo 4 1.' de sintigrafi sonucu negatif değerlendirilen 8 hastanın özellikleri görülmektedir. Son tanı ile sintigrafi sonucu karşılaştırıldığında olgulardan 4'ünün sintigrafik sonucunun doğru negatif, (Tablo 4 1 ; 2, 3, 6, 8 no' lu hastalar) kalan 4'ünün sonucunun ise yanlış negatif olduğu saptandı (Tablo 4.1.; 1, 4, 5, 7 no'lu hastalar)

Tablo 4.1.

SİNTİGRAFİ SONUCU NEGATİF HASTALAR

No	Cins	Yaş	Klinik	DN/YN	Son tanı	Tanı Yöntemi
1	E	5 ay	Bulantı Kusma İştahsızlık Yaygın ödem	YN	Kwashiorkor	B
2	K	4 ay	Yüzde şişlik	DN	Hepatosteatoz Steatohepatit	B
3	E	10 ay	İshal Kusma Ateş, öksürük	DN	Hipotiroidi Hiperoksalüri	K
4	E	1 ay	Kilo kaybı İshal Kusma	YN	Otoimmün enteropati	B
5	K	7 ay	Kusma İshal Karın şişliği	YN	İntestinal lenfanjiyektazi	B
6	K	2 ay	Nöbet Hipoalbuminemi	DN	Selektif Magnezyum Malabsorbsiyonu	K
7	E	16ay	Düşük doğum ağırlığı Kronik ishal	YN	İnek sütü proteini allerjisi	B
8	K	5	Sık tekrarlayan ishal Kilo alamama	DN	Schwachman Diamond sendromu	B

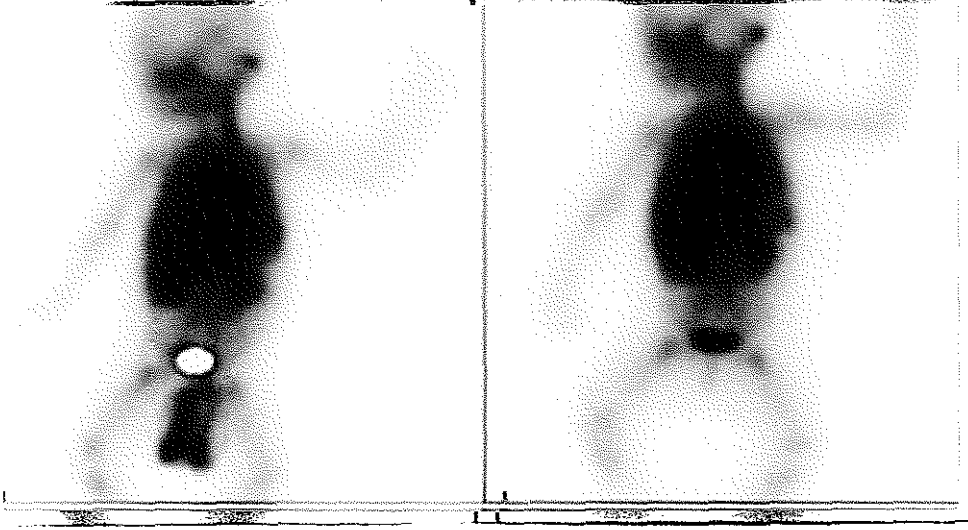
DN:Doğru Negatif; YN:Yanlış Negatif; B:Biyopsi ; K: Klinik ve Laboratuvar

Şekil 4.1.: Hepatosteatoz tanısı alan 4 aylık kız hasta.

1., 2., 4. ve 24. saatlerde anterior pozisyonda alınan görüntülerde aktivitenin normal fizyolojik birikim yerlerinde tutulduğu izleniyor. Sintigrafi sonucu doğru negatif olarak değerlendirildi.

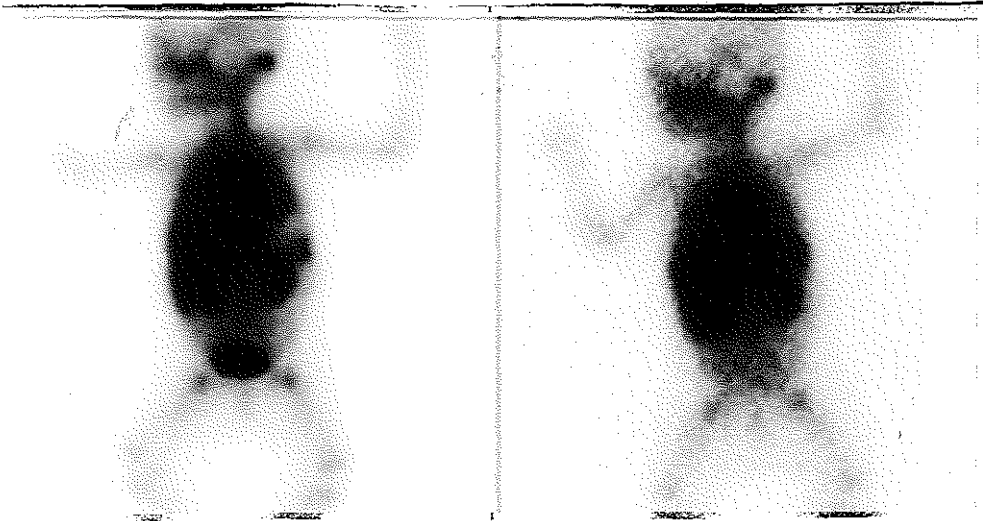
1. SAAT

2. SAAT



4. SAAT

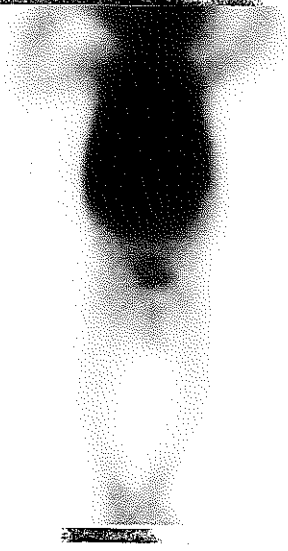
24. SAAT



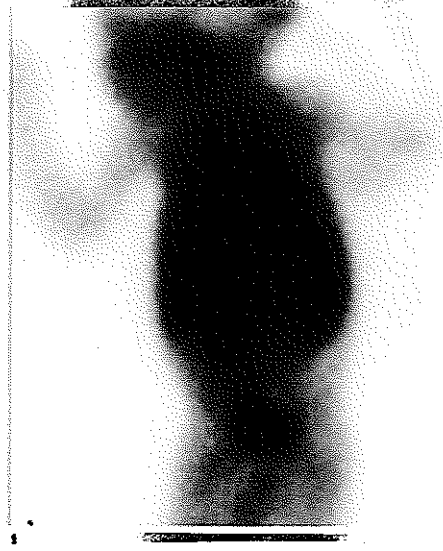
Şekil 4.2. : Otoimmün enteropati tanısı olan 1 aylık erkek çocuk.

2, 4, 8. ve 24. saatlerde anterior pozisyondan alınan görüntüler izleniyor. Fizyolojik tutulum alanlarının dışında batında herhangi bir lokalizasyonda patolojik aktivite tutulumu izlenmiyor. Bu olgu için sintigrafi sonucu yanlış negatif olarak değerlendirildi.

2. SAAT



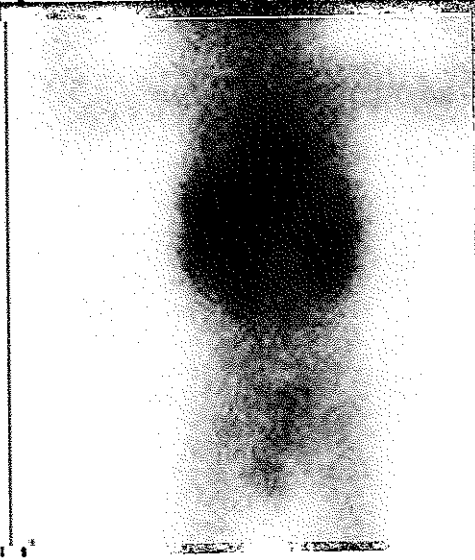
4. SAAT



8. SAAT



24.SAAT



Sintigrafi sonucu pozitif olan 17 olgunun hepsinin sonucu doğru pozitif idi. Bu hastalara ait bilgiler Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Şekil 4.3 ' de çölyak tanısı olan 14 yaşında erkek hastaya ait sintigrafik görüntüler sunulmuştur.

Sintigrafi sonucu pozitif olan 17 hastadan 8'ine ilk sintigrafiden sonra 4 -11 ay arasında değişen zaman diliminde kontrol sintigrafisi yapıldı. Hastaların tümünde klinik ve laboratuvar bulgularda düzelme rağmen kontrol sintigrafilerinin negatifleşmediği saptandı. Şekil 4.4. ve şekil 4.5 ' te çölyak hastalarının tedavi öncesi ve sonrası görüntü örnekleri sunulmuştur. Bu iki olguda kontrol sintigrafilerinin yapıldığı dönemde klinik düzelme saptanmış olup, antigliadin antikorları negatif bulunmuştur.

Tablo 4.2.
SİNTİGRAFİ SONUCU POZİTİF HASTALAR

No	Cins	Yaş	Klinik	Sintigrafinin Pozitif olma Zamanı (saat)	Lokalizasyon	Son tanı	Tanı Yöntemi
1	E	8	Karın ağrısı Baş ağrısı	2	İB	Çölyak	B
2	K	3	Kronik ishal İştahsızlık Kilokaybı Kusma	4	İB	Çölyak	B
3	E	14	Kronik konstipasyon Baş ağrısı	2	İB	Çölyak	B
4	E	13	Kronik ishal Solukluk	4	İB	Çölyak	B
5	E	9	Gelişme geriliği Boy kısalığı	4	İB	Çölyak	B
6	K	16 ay	Kilo kaybı Kronik ishal	4	İB	Çölyak	B
7	E	11 ay	Gelişme geriliği Kronik ishal	6	İB	Çölyak	B
8	K	2	Kilo alamama Gelişme geriliği Karın şişliği Bol dışkılama	1	İB	Çölyak	B
9	E	14	Kronik ishal	4	İB	Çölyak	B

Karın ağrısı

10	E	14	İshal ile gelen kanama	1	Kolon	Ülseratif kolit	B
11	E	14	Boy kısalığı	2	İB	Çölyak	B
12	E	10	Boy kısalığı Gelişme geriliği	4	İB	Çölyak	B
13	E	2 ay	Morama Öksürük	6	İB	Kistik fibrozis	K
14	K	10 ay	Kusma Öksürük İshal Gelişme geriliği	1	İB	PEM Leprechaunizm	K
15	E	16 ay	Kronik ishal İştahsızlık Kilo alamama	1	İB	Çölyak	E
16	K	13	Boy kısalığı Sık dışkılama Gelişme geriliği	6	İB	Çölyak	B
17	E	4	Karın ağrısı Kronik ishal	2	İB	Çölyak ALL	B

İB : İnce bağırsak B: Biyopsi K : Klinik ve Laboratuvar ALL: Akut lenfositik lösemi

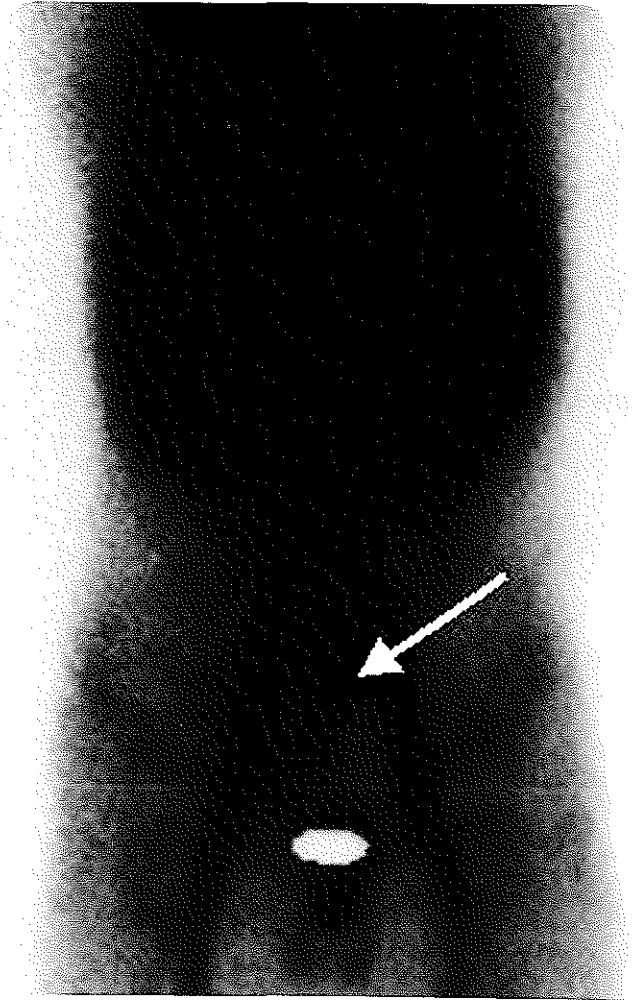
Şekil 4.3.: Çölyak tanısı olan 14 yaşında erkek hasta.

Anterior batın bölgesinden 1. ve 2. saatte alınan görüntülerde ; 1. saat görüntüsü negatif olmakla birlikte, 2. saatte mesane superiorunda orta hatta, ince bağırsağa ait patolojik HSA akümüasyonu izlenmektedir.

1. SAAT



2. SAAT



Şekil 4.4.: Çölyak ve ALL tanıları olan 4 yaşında erkek hasta. Soldaki görüntü tedavi öncesi ilk sintigrafik görüntülemeye; sağdaki görüntü ise ilk sintigrafiden sonra 10. ayda gerçekleştirilen kontrol sintigrafisine aittir. Tedavi öncesi ve sonrasında anterior pozisyonda 4 saatlerde alınan her iki görüntüde de batın sağ alt kadranda patolojik Tc-99m HSA akümüasyonu izleniyor

TEDAVİ ÖNCESİ



4. SAAT

TEDAVİ SONRASI



4. SAAT

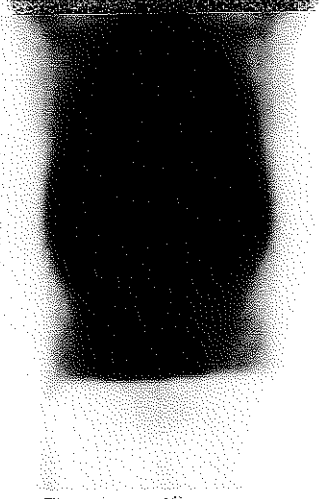
Şekil 4.5 : Sekiz yaşında erkek hastanın (çölyak) tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. ayda yapılan sintigrafleri.

A)Tedavi öncesi 6. saat görüntüleme: Karaciğer inferiorundan başlayan, aşağı mediale iliak arter trasesine uzanım gösteren ve ayrıca mesane superiorunda orta hatta ince bağırsak ile uyumlu lokalizasyonda patolojik Tc-99m HSA akümülyasyonları izlenmektedir.

B)Tedavi öncesi 8. saat görüntüleme: Şekil A' da izlenen aktivitenin hemen hemen aynı kaldığı ancak intensitesinde bir artış olduğu gözleniyor.

A

B



Bu sonuçlar ile hasta grubu için duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif belirleyici değer , negatif belirleyici değer hesaplandı. Duyarlılık %81, özgüllük %100, doğruluk %84, pozitif belirleyici değer %100, ve negatif belirleyici değer %50 olarak bulundu

25 hastanın 23'ünde total protein ve albümin değerleri bakıldı. Total protein değerleri: 2.9-7.9 mg / dl arasında olup median değer 6.2 ve ortalama değer 5.7 ± 1.5 bulunmuştur. Albümin değerleri 1.5-6.6 mg /dl arasında olup, median değer 3.4 ve ortalama 3.3 ± 1.2 olarak bulunmuştur. Olguların 6'sında tetkik sırasında bakılan total protein ve albümin değerleri yaşa göre normalin altında; 4 hastada total protein düzeyi normal ancak albümin düzeyi normalin altında, bir hastada total protein normalin altında ancak albümin düzeyi normal olarak saptandı. Hastaların 12'sinin yaşa göre albümin ve total protein değerleri normal olarak bulundu.

Tablo 4.3. de de hastaların total protein ve albümin düzeyleri ve sintigrafi sonuçları gösterilmiştir

Tablo 4.3.

**TOTAL PROTEİN VE ALBÜMİN DÜZEYLERİNE GÖRE
SİNTİGRAFİ SONUÇLARI**

Total protein / Albümin	Sintigrafi Pozitif Hasta Sayısı	Sintigrafi Negatif Hasta Sayısı
Total protein↓ Albümin↓ n=7	2	5 (Tablo 4.1; 2,3,5,6,8 no'lu hastalar)
Total protein ↓ Albümin N n=1	1	0
Total protein N Albümin↓ n=4	3	1 (Tablo 4.1; 1 no' lu hasta)
Total protein N Albümin N n=11	10	1 (Tablo 4.1; 7 no'lu hasta)

↓ : Normalden düşük, N : Normal

Klinik olarak çölyak şüphesi olan 17 hastaya antigliadin antikorları bakıldı. Çölyak şüphesi olan 17 hastanın 12'sinde antigliadin antikor değerleri pozitif, beşinde negatif bulundu. Antigliadin antikoru pozitif 12 hastanın tümünün biyopsi bulguları çölyak ile uyumlu idi. Antigliadin antikoru negatif 5 hastanın ikisinde biyopsi bulguları çölyak ile uyumlu olup diğer üç hastada ise biyopsi ve klinik takip sonrası son tanı çölyak ile uyumlu bulunmadı (Tablo 4.1 ; 7 ve 8 no'lu hastalar ve Tablo 4.2 ; 13 no'lu hasta)

5. TARTIŞMA

PKE' ye neden olan çok sayıda hastalık mevcuttur Primer gastrointestinal mukozal hasar ile giden gastrik karsinom, ülseratif kolit, rejional enterit, Whipple's hastalığı, tropikal ve nontropikal sprue, gastrik mukozanın dev hipertrofisi gibi hastalıklarda PKE görülebilir. Gastrit, intestinal lenfanjiyektazi, lenfoma, bağırsak tüberkülozu, ince ve kalın bağırsağın otoimmün inflamatuvar hastalıklarında, nörofibromatozis, endometriozis, amiloidozis, AIDS, sarkoidoz, familial adenomatöz polipozis, shigella ve protein enerji malnütrisyonunda da PKE gösterilmiştir (36-42).

Sistemik lupus eritematosus ve Sjögren sendromu da protein kaybettiren enteropatiye neden olabilir (43- 47)

Gastrointestinal protein kaybı, bağırsakta gross anatomik lezyon olmayan santral venöz basıncın değiştiği çeşitli kardiak durumlarda, konstruktif perikardit, konjestif kalp yetmezliğinde ve ayrıca nefrotik sendromlu olgularda da gösterilmiştir (48)

Endoskopik biyopsi, dışkı α -1 antitripsin düzeyleri, ve işaretli makromoleküller, protein kaybettiren enteropati tanısında kullanılan yöntemlerdir Endoskopik biyopsi güvenilir ancak invaziv bir yöntemdir α_1 antitripsin klirensinin kullanılması PKE tanısında en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (25-28). Ancak bu yöntemin uygulanması birkaç gün boyunca gaita toplamayı gerektirdiğinden pratik değildir. Ayrıca gaitanın idrar ile kontamine olması da yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir

PKE tanısında nükleer tıpta kullanılan işaretli makromoleküller, Cr-51 albümin (2), I-131 polivinilpirolidon, I-125 polivinil pirolidon (14), I-123 albümin (15), In-111 klorid, In-111 transferrin (17,18,49), Tc-99m dietilentriamin pentaasetik asit human serum albümin (19), Tc-99m dextran (20,21), Tc-99m human immunglobulin (21,22), Tc- 99m (MDP) (23), ve Tc- 99m Human Serum Albümindir (24)

In-111 transferrin kullanılarak yapılan çalışmalarda In 111- transferrinin PKE' nin tanısını koymada ve protein kaybının yerini belirlemede efektif bir yöntem olduğu bildirilmiştir (17, 49).

Literatürde insan çalışmalarının yanısıra In-111 transferrin kullanılarak köpeklerde de PKE' nin efektif olarak gösterilebileceğine ait deneysel çalışma mevcuttur (18) Ancak Tc-99m dışındaki radyonüklidlerin, kolay elde edilebilir olmaması, yarı ömürlerinin uzun olması, ve radyasyon dozlarının görece olarak daha yüksek olması rutin kullanımlarını kısıtlayan en önemli dezavantajlarıdır

Tc- 99m ise daha kolay ulaşılabilir ve daha kolay uygulanabilen ve daha yaygın kullanılan bir ajandır Radyasyon dozu diğer ajanlar ile karşılaştırıldığında düşüktür. Tc-99m sintigrafik görüntüleme için ideal ajandır.

Tc-99m dextran, Tc-99m sitrat ve Tc-99m human immünglobülinin bağırsak inflamasyonunun gösterilmesi amacı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada Tc-99m dekstranın bağırsakta eksudasyonun yanısıra, bölgesel protein kaybını da gösterdiği bildirilmiştir (21) Tc-99m dextran ile yapılan çalışmalarda, dekstranın nonprotein bir molekül olması ve intravasküler kompartmanda uzun süre bulunması nedeni ile PKE' yi etkin şekilde gösterdiği bildirilmiştir (20,21,50,51,52). Dekstran, albümin ile benzer molekül ağırlığa sahiptir. Ancak Tc-99m dextran ile bazı durumlarda anaflaktik reaksiyon ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (53) Tc-99m HSA sintigrafisi sırasında bugüne kadar yapılan çalışmaların hiçbirinde allerjik, anaflaktik reaksiyon geliştiği bildirilmemiştir Bu durum HSA' nın dextransa göre daha güvenilir bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır.

Literatürde mevcut olan iki olgu sunumunda Tc-99m MDP' nin de PKE tanısında yeri olabileceği bildirilmiştir (23, 54)

Tc-99m DIPA-HSA ile intestinal protein kaybına sekonder uterin vizüalizasyon izlenen bir olguda ve sekonder amiloidosisli bir olguda protein kaybı bildirilmiştir (19,55) Ayrıca literatürde Tc- 99m DTPA- HSA ile Tc-99m HSA' nın karşılaştırıldığı inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan üç vakalık bir seri mevcuttur Bu hastalarda DIPA-HSA ile kolonik

akümülyasyonun daha erken dönemde gösterildiği hepatik ve splenik flexura aktivitelerinin, böbrek tutulumu olmadığından HSA ile kıyaslandığında daha belirgin olduğu bildirilmiştir. DTPA-HSA' nın PKE tanısında yararlı ve kolay bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (56).

PKE tanısında Tc-99m HSA ilk olarak 1986'da Divgi ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (24) Tc-99m HSA' nın PKE' yi efektif bir şekilde göstermesi ile ilgili çeşitli olgu sunumları mevcuttur. Bu metot ile hipoalbuminemi olan ve nedeni bilinmeyen iki çocukta (34), intestinal lenfanjektazi tanısı olan birer olguda (57,58) hipoalbuminemi ve bilateral alt ekstremitte ödemi olan bir hastada (59), şilöz asiti, perikardiyal ve plevral efüzyonu olan bir hastada (60) helikobakter pylori gastritinde, gastrik polipozisde, Sjögren sendromunda, sklerodermada PKE etkin bir şekilde gösterilmiştir (61-64)

Tc-99m HSA ile PKE' de farklı olgularda çalışılmış olmasına rağmen çok az sayıda geniş seride yapılmış çalışma vardır (65,66) Ayrıca erişkin yaş grubunda protein kaybettiren enteropatinin takipte kullanımı ile ilgili literatürde sadece bir çalışma yer almaktadır (67) Bu çalışmalarda Tc- 99m HSA ile protein kaybettiren enteropatinin hem çocuklarda hem de erişkin grupta etkin bir şekilde gösterildiği ortaya konmuştur.

Ayrıca literatürü incelediğimizde bu zamana kadar yapılmış çalışmalarda protein kaybettiren enteropati şüphesi olan pediatrik olgularda tanı amaçlı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amaçlı yapılmış bir seriye rastlanmamıştır. Bu çalışmada PKE şüphesi olan 25 çocuğa Tc- 99m HSA sintigrafisi yapılmıştır, daha sonra ise sintigrafi sonucu pozitif olanlara tedaviye yanıt yönünden takip sintigrafisi gerçekleştirilmiştir.

Chiu et al. (65) Tc-99m HSA ile erişkin grup ile yaptığı çalışmaya SLE , kolon kanseri, intestinal lenfoma, enterokolit , intestinal lenfanjektazi ve enfeksiyöz koliti olan 26 hastayı dahil etmiştir. Bu hastaların hepsinin sintigrafik sonucu doğru pozitif olarak değerlendirilmiştir. Pediatrik grupta Halaby et al'ın (66) yaptığı çalışmada sintigrafik olarak pozitif olan 12 hastadan 10 tanesinin tanısı primer intestinal lenfanjektazi idi. Bir hastada

giardiasis ve bir hastada ise salmonella enterokoliti tanıları vardı . Bizim hasta grubumuzda bu gruplardan farklı olarak 25 hastanın 14 tanesinin tanısı çölyak idi . Çölyak tanısı olan hastaların hepsinde sintigrafi sonucu pozitif saptanmıştır . Sintigrafi sonucu pozitif olan diğer üç hastanın ise sırası ile tanıları ülseratif kolit, protein enerji malnütrisyonu ve kistik fibrozis idi

Çalışmamızda klinik takip, laboratuvar bulguları veya biyopsi bulguları sonrası PKE tanısı alan dört hastada sintigrafik olarak pozitif bulgu saptanmadı ve bu dört hastanın sonucu yanlış negatif olarak değerlendirildi . Bunların tanıları sırası ile Kwashiorkor, otoimmün enteropati, intestinal lenfanjiyektazi ve inek sütü proteini allerjisi idi . Halaby et al'ın (66) yaptığı çalışmada da sintigrafik sonucu negatif olan altı hastadan beşinin tanısı primer intestinal lenfanjiyektazi ile uyumlu olarak bildirilmiştir (yanlış negatif sonuç) . Bu çalışmalardakine benzer şekilde, Oommen et al yaptığı bir çalışmada Tc-99m HSA ile altı hastadan ikisinde protein kaybını saptayamamıştır (68) . Bu yanlış negatif sonuçların albüminin anyonik bir molekül olmasından ve vasküler endotelin de anyonik olması sonucu albumin benzeri moleküllerin bağırsak lümenine geçişinin engellenebileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (50, 69) . HSA ile bu nedenden dolayı elde edilebilecek yanlış negatif sonuçların Tc-99m dextran ile oluşmayacağı ve Tc-99m dextranın bu açıdan HSA' ya bir avantaj teşkil edeceği belirtilmektedir . Ancak bu tezin doğrulanabilmesi için Tc-99m HSA ve dextran ile karşılaştırılmalı olarak yapılacak geniş serilere gereksinim vardır

Sintigrafi sonucu son tanı ile uyumlu olarak doğru negatif olan dört hastanın tanıları ise sırası ile hepatosteatoz, hipotiroidi ve hiperoksalüri, selektif magnezyum malabsorbsiyonu, Schwachman Diamond sendromu idi . Halaby et al' ın (66) yaptığı çalışmaya pediyatrik yaş grubunda PKE tanısı almış olan hastalar dahil edildiğinden bu grupta sintigrafik olarak negatif değerlendirilen hasta mevcut değildir

Chiu et al'ın (65) yaptığı çalışmada ise gastrointestinal problemi olmayan kontrol amacı ile alınan 12 kontrol olgusunda da aktivitenin fizyolojik dağılım yerlerinde toplandığı bildirilmiştir (Doğru negatif olgular)

Çalışmamızda duyarlılık % 81 ve özgüllük % 100 ve doğruluk % 84 olarak belirlenmiştir Chiu et al' ın yaptığı çalışmada da Tc-99m HSA için duyarlılık %96 özgüllük ise %100 olarak bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada PKE şüphesi ile kliniğe başvuran pediyatrik olgularda Tc-99m HSA sintigrafisinin yararlı bir yöntem olduğu sonucuna vardık Tc-99m HSA' nın PKE varlığını göstermek için güvenilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz Tetkikin pozitif olması PKE varlığını büyük oranda doğru bir şekilde göstermektedir (Pozitif belirleyici değer %100). Ancak tetkikin negatif olması PKE varlığını tamamen ekarte ettirmemektedir (Negatif belirleyici değer % 50).

Tc-99m HSA in vivo stabil özelliktedir. Bizim çalışmamızda da 1. saatte alınan görüntülerde 25 hastanın herhangi birinde in vivo instabilitenin göstergesi olan, tiroid, tükürük bezi veya mide tutulumu gözlenmemiştir

Çalışmamızda tüm hastalarda en erken 1 saatte en geç 6. saatte pozitif bulgu saptanmıştır. Chiu et al'ın yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak 7/ 26 hastada yalnızca 24. saat görüntülerinde pozitiflik saptanmıştır (65). Bu sonucun Chiu et al' ın çalışmasına hem ince bağırsak hem de kolon patolojileri olan hastaları dahil etmesinden (SLE, İntestinal lenfoma, Kolon kanseri, Enterokolit); bizim çalışmamızda ise ince bağırsak patolojileri olan hastaların daha fazla sayıda olmasından (14 çölyak) kaynaklanabileceği düşünülmüştür

Çalışmamızda sintigrafik olarak pozitif bulgu saptanan 17 hastadan tekrar ulaşılabilen 8 hastaya gerekli tedavileri yapıldıktan sonra kontrol sintigrafileri gerçekleştirilmiştir. Kontrol sintigrafisi ile ilk sintigrafi arasında geçen süre 4-11 ay arasında idi. Kontrol sintigrafisi yapılan sekiz olgunun 7' si çölyak hastası olup biri ülseratif kolit hastası idi. Kontrol sintigrafilerinin yapıldığı dönemde 8 hastada klinik ve laboratuvar olarak düzelme gerçekleşmiş iken bu olguların hepsinin sintigrafileri pozitif değerlendirildi. Tc-99m HSA' nın PKE takibinde kullanılması ile ilgili yapılan bir çalışmada (66), 5 hastanın dördünde tedavi sonrası sintigrafik bulguların düzelmediği ancak bir olguda düzelme izlendiği belirtilmiştir. Bu çalışmada SLE ve Sjögren sendromlu yedi olguda

Tc- 99m albumin sintigrafisinde pozitiflik saptanmış ve üç günlük prednizolon tedavisi sonrası hastalara takip sintigrafisi gerçekleştirilmiştir. Hastalarımıza, kontrol sintigrafilerinin yapıldığı dönemde biyopsi gerçekleştirilmemiştir, ancak hastalarda klinik ve laboratuvar olarak düzelmenin olması iyileşme kriteri olarak alınmıştır. Çalışmamızda ilk yapılan sintigrafilerde yanlış pozitif sonucu olan hasta olmadığından, takip sintigrafilerinin de pozitif olması doğru pozitiflik olarak yorumlanmıştır. Kontrol sintigrafilerinin (ilk sintigrafiden 4-11 ay arasında eğişen zaman diliminden sonra) tümünün klinik ve laboratuvar düzelmeye rağmen pozitif olması, daha uzun bir takip süresinde de sintigrafik düzelmenin olup olmayacağını belirlenmesi amacı ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca bu çalışmada kontrol sintigrafileri döneminde biyopsi gerçekleştirilmemesi nedeni ile klinik düzelme ve histopatolojik düzelme arasında korelasyon olup olmadığının gösterilebilmesi için yeni çalışmalara da gereksinim vardır.

Hipoalbuminemi PKE' nin iyi bir göstergesidir. Ancak hipalbuminemi bir çok durumda meydana gelebilir. Albümin düzeyleri sentez, yıkım ve distrübüsyonu etkileyen birçok faktöre bağlıdır. Teorik olarak hipalbumineminin katabolik hız ile ilişkili olması beklenir ancak bu her zaman gerçekleşmez. Hipalbumineminin derecesi en az üç farklı değişkene bağlıdır. 1- Albümin kaybının hızı , 2 -Karaciğerde albümin sentez hızında artış, 3- Düşük serum düzeylerine yanıt olarak albüminin nonenterik katabolizmasının azalması (10). Çalışmamıza klinik PKE şüphesi ile dahil edilmiş albümin ve total protein düzeyleri normal olan 11 hastanın 10'unda sintigrafi sonucu pozitif bulunmuştur. Diğer bir hasta ise sintigrafi sonucu yanlış negatif olarak değerlendirilen inek sütü proteini allerjisidir.

Total protein ve albümin düzeyleri düşük yedi hastadan ikisinin sintigrafi sonucu pozitif, kalan beşinin sintigrafi sonucu negatif idi. Bu beş hastanın dördünün sintigrafi sonucu doğru negatif iken intestinal lenfanjeiktazi tanısı alan bir tanesinin sintigrafi sonucu yanlış negatiftir. Bu sonuçlar doğrultusunda albumin ve total protein düzeylerinin düşük olmasının PKE tanısını desteklediği ancak albümin ve total protein düzeylerinin normal olmasının

PKE tanısını tek başına ekarte ettiremeyeceği düşünülmüştür. Bu hasta grubunda, Tc-99m HSA sintigrafisi, klinik şüphe olan olguların değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir.

Klinik olarak çölyak şüphesi olan 17 hastaya antigliadin antikor düzeyleri bakıldı. Çölyak şüphesi olan 17 hastanın 12'sinde antigliadin antikor değerleri pozitif beşininde negatif bulundu. Antigliadin antikoru pozitif 12 hastanın tümünün biyopsi bulguları çölyak ile uyumlu idi. Antigliadin antikoru negatif beş hastanın ikisinde biyopsi bulguları çölyak ile uyumlu bulundu. Antigliadin antikoru negatif beş hastanın üçünde ise biyopsi ve klinik takip sonrası son tanı çölyak ile uyumlu bulunmadı. (Tablo 4 1 ; 7 ve 8 no'lu hastalar Tablo 4 2 ; 15 no'lu hasta) Hastalarda çölyak dışı başka patolojiler saptandı. Antigliadin antikoru sonuçları negatif olan iki hastada ise biyopsi bulguları çölyak ile uyumlu bulundu. Çölyak tanısı biyopsi ile saptandığından antigliadin antikorunun bu iki hasta için negatif olmasının yanlış negatif olduğu düşünüldü. Literatürdeki bir çalışmada antigliadin antikor duyarlılığı %98 özgüllük ise %90 olarak bildirilmiştir (70). Başka bir çalışmada ise duyarlılık %73 özgüllük % 96 olarak bildirilmiştir (71). Yüksek antigliadin antikor düzeyleri tanıyı destekler ancak hastalık varlığının biyopsi ile kanıtlanması daha değerlidir (72).

SONUÇ :

Çalışmamızda pediyatrik olgularda Tc-99m HSA sintigrafisinin PKE tanısındaki duyarlılığı %81, özgüllüğü %100 bulunmuştur. Tetkikin pozitif olması PKE varlığını büyük oranda doğru bir şekilde göstermekle birlikte (pozitif belirleyici değer %100) negatif olması hastalığı dışlayamamaktadır (negatif belirleyici değer %50). Bu yöntem klinik olarak PKE şüphesi olan ancak hipoproteinemi ve hipoalbuminemi saptanmayan subklinik PKE' si olan olguları da ortaya çıkarabilir. PKE' yi göstermede kısa bir sürede sonuç

veren, kolay uygulanabilen yararlı bir yöntemdir Tc-99m HSA oldukça basit ve noninvaziv bir yöntem olduğundan, ayrıca radyasyon dozu düşük olduğundan PKE klinik şüphesi ile başvuran pediyatrik olgularda protein kaybını göstermede güvenle kullanılabilir.

Ancak bu tetkikin PKE' nin tedavisine yanıtın takibinde kullanılıp kullanılamayacağının gösterilmesi için ek çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Bu çalışmada pediatrik olgularda protein kaybettiren enteropati tanısında Tc-99m HSA' nın diagnostik değerinin ve takipte kullanım etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır

Pediyatrik yaş grubundan hipoalbuminemisi olan ve/ veya klinik olarak PKE şüphesi saptanan 25 hasta çalışmaya dahil edildi Bu hastalarda PKE varlığını göstermek için Tc-99m HSA sintigrafisi gerçekleştirildi Sintigrafileri pozitif değerlendirilen 17 olgunun 8'ine, uygun tedavileri gerçekleştirildikten sonra kontrol sintigrafileri uygulandı Kontrol sintigrafileri ile ilk sintigrafi arasında geçen süre 4 - 11ay arasında değişmekteydi

Abdominal bölgede Tc-99m HSA' nın fizyolojik dağılım yerleri dışında herhangi bir zaman ve lokalizasyonda aktivite izlenmesi patolojik kabul edilerek, sintigrafi pozitif değerlendirildi Hastalarda kesin tanı biyopsi bulguları veya klinik takip ve laboratuvar bulguları ile kondu

25 hastadan 17' sinde sintigrafi pozitif değerlendirilmiş olup (doğru pozitif hastalar), geri kalan sekizinde negatif değerlendirilmiştir (4 doğru negatif, 4 yanlış negatif) Buna göre duyarlılık %81, özgüllük %100, doğruluk %84, pozitif belirleyici değer %100 ve negatif belirleyici değer %50 olarak bulundu İlk sintigrafiden sonra 4-11 ay arasında değişen zaman diliminde gerçekleştirilen kontrol sintigrafilerinin hepsi, hastalarda klinik ve laboratuvar düzelme olmasına rağmen pozitif devam etmekteydi Bu bulgular

ışığında, Tc-99m HSA sintigrafisinin PKE tanısında değerli bir yöntem olduğu sonucuna varıldı Tetkikin pozitif olması PKE tanısını yüksek olasılıkla düşündürmekle birlikte (pozitif belirleyici değer %100), negatif olması PKE tanısını dışlayamamaktadır (negatif belirleyici değer % 50) Ayrıca, Tc-99m HSA sintigrafisinin PKE' de tedavi etkinliğinin gösterilmesindeki değerinin belirlenebilmesi açısından ve klinik-laboratuvar düzelme ile histopatolojik düzelme arasındaki ilişkinin de gösterilebileceği daha geniş serilerde yapılan ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşünüldü

Anahtar Kelimeler : Tc-99m HSA, Protein kaybettiren enteropati

KAYNAKLAR

- 1) Gordon RS: Exudative enteropathy : abnormal permeability of the gastrointestinal tract demonstrable with labeled polyvinyl pyrrolidone. Lancet 1959; 1 :325-32.
- 2) Waldman TA: Gastrointestinal protein loss demonstrated by ^{51}Cr labelled albumin. Lancet 1961 ; 2; 121-3
- 3) Waldman TA: Gastrointestinal protein loss in pediatrics. In James AE, Wagner HN, Cooke RE (eds) : Pediatric Nuclear medicine. Philadelphia, WB Saunders , 1974 pp. 442-5
- 4) Maimon SN, Bartlett JP, Humphreys EM et al. Giant hypertrophic gastritis. Gastroenterology 1974;8:397-428
- 5) Citrin Y, Sterling K, Hales JA. Mechanism of hypoproteinemia associated with giant hypertrophy of gastric mucosa. N Engl J Med 1957;257:906-12
- 6) Gordon RS, Bartlett FC, Waldman TA. Idiopathic hypoalbuminemia. Ann Intern Med 1984 ; 51:553-76
- 7) Waldman TA, Peterson VP. Protein losing enteropathy. Lancet 1961; 1:417
- 8) Crossley JR, Elliot RB. Simple method for diagnosing protein losing enteropathy. BMJ 1977 ;2:428-9
- 9) Parfitt AM: Familial neonatal hypoproteinemia with exudative enteropathy and intestinal lymphangiectasis. Arch Dis Child 1966; 41;54-62

- 10) Perrault J, Markowitz H. Protein losing gastroenteropathy and the intestinal clearance of serum alpha 1 antitrypsin. Mayo Clin Proc 1984; 59; 278-9
- 11) Seidman E. Protein-losing gastroenteropathy. In Pediatric Clinical Gastroenterology eds Roy CC , Silverman A, Alagille D, 4'th ed. Mosby, St Louis 1995 pp. 362-6
- 12) Gleason W.A. Protein-Losing Enteropathy In pediatric Gastrointestinal disease 2'nd Ed eds Wyllie R. Hyams JS. WB Saunders Co, Philadelphia 1999 pp 298-305
- 13) Waldmann TA. Protein losing enteropathy. Gastroenterology 1966;50:442-3
- 14) Freeman T, Gordon AH. Measurement of albumin leak into the gastrointestinal tract using I- albumin and ion exchange resins by mouth . Gut 1964; 5;155-7
- 15) Plantin LO, Standberg O. Gastrointestinal protein loss in rheumatoid arthritis, studied with Cr-chromic chloride and I albumin. Scand J Rheumatol 1974;3:169-73
- 16) Murata I, Yoshikawa I, Kuroda T, TabaruA, Miura T, Otsuki M. Varioliform gastritis and duodenitis associated with protein losing gastroenteropathy, treated with omeprazol. J Gastroenterol 1996;31:109-

- 17) de Kaski MC, Peters AM, Bradley D, Hodgson HJ. Detection and quantification of protein losing enteropathy with indium -111 transferrin. Eur J Nucl Med 1996;23:530-3
- 18) Berry CR, Guilford WG, Koblik PD, Hornof WH, Fisher P. Scintigraphic evaluation of four dogs with protein losing enteropathy using ¹¹¹ indium labelled transferrin. Vet Radiol Ultrasound. 1997 ;38:221-5.
- 19) Suzuki C, Higaki S, Nishiaki M, Mitani N, Yanai H, Tada M, et al Tc-HSA-D scintigraphy in the diagnosis of protein-losing gastroenteropathy due to secondary amiloidosis. J Gastroenterol 1997; 32:78-82.
- 20) Bhatnagar A, Singh AK, Lahoti D, Singh T, Khanna CM. Technetium -99m dextran : a promising new protein-losing enteropathy imaging agent. Eur J Nucl Med 1996;23:575-8
- 21) Bhatnagar A, Mishra P, Singh AK, Taneja V, Chauhan UP, Sawroop K. Scintiscan demonstration of localized bowel loop inflammation: comparison of Tc-99m dextran, Tc-99m citrate, Tc-99m human immunoglobulin G. Clin Nucl Med 1996; 21 :685-8
- 22) Bhatnagar A, Kashyap R, Chauhan UP, Mishra P, Chpora MK, Khanna CM. Diagnosing protein losing enteropathy : a new approach using Tc-99m human immunoglobulin Clin Nucl Med 1995;20:969-72
- 23) Seok JW, Kim S, Lee SH, Kim IJ, Kim YK. Protein-losing enteropathy detected on Tc-99m HSA and Tc-99m MDP scintigraphy. Clin Nucl Med. 2002 ;27:431-3.

- 24) Divgi CR, Lisann NM, Yeh SDJ, Benua RS. ^{99m} Technetium –albumin scintigraphy in the diagnosis of protein losing enteropathy. J Nucl Med. 1986 ;27:1710-2
- 25) Crossley JR, Elliot RB. Simple method for diagnosing protein losing enteropathies. Lancet 1977 ; 1 : 428-9.
- 26) Florent C , L'Hirondel C, Desmazes C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha1-antitrypsin : a sensitive method for detection of protein losing enteropathy . Gastroenterology 1981 ; 81:777-80.
- 27) Hill RE, Hercz A, Corey ML, Gilday DL, Hamilton JR. Fecal clearance of alpha1 antitrypsin : a reliable measure of enteric protein loss in children . J Pediatr 1981 ; 99 : 416-8.
- 28) Karbach U, Ewe K, Bodenstein H. Alpha1 -antitrypsin a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease . Gut 1983;24:718-23.
- 29) Dinar G, Rosenbach Y, Zahavi I, Sivan Y, Nisan M. Random fecal alpha1 antitrypsin excretion in children with intestinal disorders. Am J Dis Child 1984; 138:971-3.
- 30) Maggazu G, Jacono G, Dipasquale G. Reliability and usefulness of random fecal alpha1 antitrypsin concentration : further simplification of the method. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985 ; 4:402-7
- 31) Buffone GJ, Shulman RJ. Characterization and evaluation of Am J Clin Pathol 1985; 83: 326-30

- 32) Thomas DW, Sinatra FR, Merritt RJ. Random fecal alpha1 antityripsin concentration in children with gastrointestinal disease . gastroenterology 1981; 80: 776-82
- 33) McAfee JG, Stern GF, Fueger MS. ^{99m}Tc-labeled serum albumin for scintillation scanning of the placenta. J Nucl Med 1964; 5:936-46
- 34) Lan JA, Chervu LR, Marans Z, Collins JC. Protein losing enteropathy detected by Tc-99m labeled human serum albumin abdominal scintigraphy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988 ; 7 : 872-6.
- 35) Kashiwagi T, Fukui H, Jyokou T, Kozuka T, Kimura K, Kasahara A et al. Imaging diagnosis of protein- losing enteropathy by ^{99m}Tc-labeled serum albumin Kaku Igaku 1990 ; 27 :1361-8.
- 36) Murao S, Taooka Y, Yamanishi Y, Mukuzono H, Aoi K, Isibe Y, et al Protein losing enteropathy and cerebral infarction associated with systemic lupus erythematosus. Ryumachi 1994; 34; 59-63
- 37) Beishuizen A, van Bodegraven AA, Bronsveld W, Sindram JW. Eosinophilic gastroenteritis- A disease with wide clinical spectrum. Neth J Med 1993 ;42: 212-7
- 38) Cromme-Dijkhuis AH, Hess J, Hahlen K, Henkens CM, Bink-Boelkens MT, Eygelaar AA, et al Specific sequelae after Fontan operation at mid and long term follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 1126-32

- 39) Kawaguchi M, Koizumi F, Shimao M, Hirose S. Protein losing enteropathy due to secondary amiloidosis of the gastrointestinal tract. *Acta Pathol Japan* 1993; 43:333-9
- 40) Tatemichi M, Nagata H, Morinaga S, Kaneda S. Protein losing enteropathy caused by vascular involvement of neurofibromatosis. *Dig Dis Sci* 1993;38: 1549-53
- 41) Bennish ML, Salam MA, Wahed MA. Enteric protein loss during shigellosis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 : 53-7
- 42) Iputo JE. Protein losing enteropathy in transkeian children with morbid protein energy malnutrition. *S Afr Med J* 1993;83: 588-9
- 43) Takagi S, Oshimi K, Sumiya M, Gonda N, Kano S, Takaku F. Protein- losing enteropayh in systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 1983;78;152-4
- 44) Chung U, Oka M, Nakagawa Y, Nishishita T, Sekine N, Tanaka Y, et al A patient with protein losing enteropathy associated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1992 ;31:521-4
- 45) Tanaka T, Damiao AO, Gabriel Junior A, Missi SM, Rodrigues CJ, Nobre MR, et al Protein- losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1991; 46:34-7

- 46) Pelletier S, Ekert P, Landi B, Coutellier A, Bletry O, Herson S.
Exudative enteropathy in disseminated lupus erythematosus.
Ann Gastroenterol Hepatol Paris 1992; 28: 259-62
- 47) Hizawa K, Iida M, Aoyagi K, Jo Y, Matsumoto T, Yao T et al
Double-contrast radiographic assesment of lupus-associated
enteropathy. Clin Radiol 1998; 53: 825-9
- 48) Chan FK, Sung JJ, Ma KM, Leung YL, Yeung VT.
Protein-losing enteropathy in congestive heart failure: diagnosis by
means of a simple method. Hepatogastroenterology. 1999;46 :1816-8.
- 49) Aburano T, Yokoyama K, Kinuya S, Takayama T, Tonami
N, Hisada K, et al Indium 111 tansferrin imaging for the
diagnosis of protein- losing enteropathy. Clin Nucl Med 1989 ;
14: 681-5
- 50) Bhatnagar A, Lahoti D, Singh AK, Shankar LR, Sharma B,
Singh T. Scintigraphic Diagnosis of protein losing enteropathy
Using Tc-99m Dextran Clin. Nucl Med 1995; 20 : 1070-3
- 51) Kiratli PO, Erbas B, Ozen H, Kocak N. Tc-99m dextran
scintigraphy in the diagnosis of protein losing enteropathy. Ann
Nucl Med. 2001;15:153-5.
- 52) Kapoor S, Ratan SK, Kashyap R, Mittal SK, Rajeshwari K,
Rawat H, et al Detecting protein losing enteropathy by Tc-99m
dextran scintigraphy: a novel experience Indian J Pediatr. 2002
;69 :761-4

- 53) Dass RS, Singh AK, Chauhan UPS: Development of a dextran kit for labelling with ^{99m}Tc and its evaluation for scintigraphy. Nucl Med Bio1993; 23: 701-4
- 54) Lee KH, Chung JK, Lee DS, Lee MC, Song IS, Koh CS. Intestinal leakage of technetium- ^{99m}MDP in primary intestinal lymphangiectasia. J Nucl Med. 1996;37:639-41.
- 55) Suga K, Ishikawa Y, Motoyama K, Kume N, Matsunaga N. Uterine visualization on $\text{Tc-}^{99m}\text{DTPA HSA}$ scintigraphy to detect gastrointestinal protein loss. Clin Nucl Med. 2000 ;25:301-2.
- 56) Sato T, Nakanishi T, Taniguchi K, Ito K. Usefulness of $^{99m}\text{Tc-DTPA-HSA}$ scintigraphy in the diagnosis of protein losing enteropathy--comparison with $^{99m}\text{Tc-HSA}$: Kaku Igaku. 1996 ;33:1091-5.
- 57) Won KC, Jang BI, Kim TN, Lee HW, Chung MK, Lee HW. A case of primary intestinal lymphangiectasia. Korean J Intern Med. 1993;8:51-5.
- 58) Puri AS, Aggarwal R, Gupta RK, Sewatkar AB, Gambhir S, Tandon P et al Intestinal lymphangiectasia: evaluation by CT and scintigraphy. Gastrointest Radiol. 1992 ;17:119-21.
- 59) Lee BF, Huang YF, Yang CC, Jong SB, Chen UW, Liu FP, et al Technetium- 99m albumin scintigraphy in the diagnosis of protein-losing enteropathy: a case report. Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi. 1995 ;11:366-70

- 60) Malek NP, Ocran K, Tietge UJ, Maschek H, Gratz KF, Trautwein C, et al A case of the yellow nail syndrome associated with massive chylous ascites, pleural and pericardial effusions. *Z Gastroenterol.* 1996;34:763-6.
- 61) Yamada M, Sumazaki R, Adachi H, Ahmed T, Matsubara T, Hori T, et al Resolution of protein-losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Pediatr.* 1997 ;156:182-5.
- 62) Inoue Y, Ohtake T, Koga H, Nishikawa J, Yoshikawa K, Sasaki Y. Tc-99m albumin scintigraphy in protein-losing gastroenteropathy caused by gastric polyposis. *Clin Nucl Med.* 1998 ;23:322-3.
- 63) Hsieh TY, Lan JL, Chen DY. Primary Sjogren's syndrome with protein-losing gastroenteropathy: report of two cases. *J Formos Med Assoc.* 2002 ;101:519-22
- 64) Nishiyama S, Miyawaki S. A case of scleroderma with pancytopenia due to lack of trace elements] *Ryumachi.* 2002; 42:903-9.
- 65) Chiu N, Lee B, Hwang S, Chag J, Liu G, Yu H. Protein losing enteropathy : Diagnosis with ^{99m}Tc- labelled HumanSerum Albumin Scintigraphy *Radiology* 2001; 219: 86-90

- 66) Halaby H, Bakheet SM, Shabib S, Powe JE, Mehaidib AA, Nazer H. ^{99m}Tc - Human Serum Albumin Scans in children with Protein-Losing Enteropathy J Nucl Med 2000 ;41: 215-9
- 67) Wang SJ, Tsai SC, Lan JL. Tc-99m albumin scintigraphy to monitor the effect of treatment in protein-losing gastroenteropathy J Clin Nucl Med 2000;25: 3197-99
- 68) Oommen R, Kurien G, Balakrishnan N, Narasimhan S. Tc 99m scintigraphy in the localization of protein loss in the gut. Clin Nucl Med 1992;17:787-8
- 69) Cotran RS, Kumar V, Robis SL (eds): Robbin's pathological Basis of disease 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp39-86
- 70) Poddar U. Celiac disease: clinical features and diagnostic criteria Indian J Pediatr. 1999;66(1 Suppl):S21-5.
- 71) Weitz JC, Montalva R, Alarcon T, Contreras L. Antitransglutaminase antibodies determination for the diagnosis of celiac disease Rev Med Chil. 2003 ;131:31-6
- 72) Shmerling DH, Winklhofer-Roob B. Diagnosis and treatment of celiac disease-what is the status in 1990? Monatsschr Kinderheilkd. 1990 ;138:369-71.