

T1705



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**AKTİF DÖNEMDEKİ ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA
HASTALIK ŞİDDETİNİN VE YAYGINLIĞININ BELİRLENMESİNDE
Tc-99m HMPAO İŞARETLİ LÖKOSİT SİNTİGRAFİSİNİN ROLÜ**

Dr. Funda AYDIN

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Uzmanlık Tezi

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Adil Boz**

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ülseratif Kolit	3
2.2.Epidemiyoloji	3
2.3.Etyoloji	3
2.4.Patoloji	4
2.5.Klinik Bulgular	5
2.6.Tanı yöntemleri	6
2.7.Hastalığın Aktivitesi	7
3.GEREÇ ve YÖNTEM	12
3.1.Hasta Grubu	12
3.2.Biyokimya-Parazitolojik İncelemeler	12
3.3.Klinik-Biyokimyasal Değerlendirme	12
3.4.Endoskopi	13
3.5.Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi	13
4.BULGULAR	18
4.1.Biyokimya-Parazitoloji analizleri	18
4.2.Hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ile endoskopi sonuçları	18
4.3. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde TSAS, TEAS ve KBAS arasındaki korelasyon	22
5.TARTIŞMA	27
6.ÖZET	31
7.KAYNAKLAR	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACD	Acid citrate dextrose
BI	Bilgisayarlı tomografi
CH	Crohn hastalığı
CRP	C-reaktif protein
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HES	Hydroxy-ethyl-starch
HMPAO	Hexamethyl propylene amine oxime
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
KBAS	Klinik-biyokimya aktivite skoru
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
TEAS	Total endoskopik aktivite skoru
TSAS	Total sintigrafik aktivite skoru
ÜK	Ülseratif kolit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
3.1.	Sintigrafik aktivite skorlarına ait olgu örnekleri	16
4.1.	Sintigrafide 1.sa görüntülerde negatif iken 2.sa görüntülerde tutulum gözlenen olgu örneği	20
4.2.	Endoskopide tutulum izlenmeyen sintigrafide pozitif olan olgu örneği	21
4.3.	Endoskopide pozitif değerlendirilen 1.sa, 2.sa ve 4.sa sintigrafik görüntülerde tutulum gözlenmeyen olgu örneği	22
4.4.	TEAS ile 1.sa, 2.sa ve 4.sa TSAS arasındaki korelasyon değerleri	24
4.5.	Sintigrafik aktivite skorunun zamanla artış gösterdiği olgu örneği	25
4.6.	KBAS ile 2.sa ve 4.sa TSAS arasındaki korelasyon	25
4.7.	TEAS ile KBAS arasındaki korelasyon	26

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
3.1. Truelove-Witts klinik aktivite indeksi	12
4.1. İşaretli lökosit sintigrafisinin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri	19
4.2. 1.sa sintigrafik görüntülerle endoskopi uyumu	20
4.3. 2.sa sintigrafik görüntülerle endoskopi uyumu	21
4.4. 4.sa sintigrafik görüntülerle endoskopi uyumu	22
4.5. Tüm hastalara ait TSAS, TEAS ve KBAS	23

1. GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) bazı özellikleri benzer olmakla birlikte, başta tutulum yerleri ve histopatolojik bulguları olmak üzere farklılıklar gösteren iki hastalığı içerir. Bunlar Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (UK)'dir. UK, genellikle genç erişkinlerde görülen, akut, kronik veya rekürren formda olabilen kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Hastalık kanlı-mukuslu diyare, karın ağrısı, ateş, kilo kaybı gibi bulgularla karakterizedir (1, 2). Tanı klinik, biyokimya, endoskopik veya cerrahi biyopsi yöntemlerinin kombinasyonu ile gerçekleştirilmektedir. Akut alevlenme sırasında hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin belirlenmesi, hastalığın komplikasyon riskinin saptanmasında ve uygun tedavi protokolünün düzenlenmesinde oldukça önemlidir (3, 4). UK'de hastalığın yaygınlığını belirlemede baryumlu grafi başta olmak üzere kontrast radyolojik yöntemler ile endoskopiden yararlanılmaktadır. Endoskopik ve kontrast radyolojik yöntemlerin ciddi komplikasyonlara (toksik megakolon, perforasyon gibi) neden olmaları önemli dezavantajlarıdır. Şiddetli hastalık durumunda hastalığın yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmede endoskopi ve radyolojik yöntemler kontrendike olabilmektedir. Hastalığın yaygınlığını ve şiddetini belirlemede çeşitli klinik-biyokimyasal parametrelerden yararlanılmaya çalışılmıştır (3, 6). Ancak kullanılan klinik-biyokimyasal parametreler hem öznel nitelikte olup hem de sadece UK'e özgü olmayan diğer birçok hastalıkta da (enfeksiyöz kolitler) olumlu olarak saptanabilen metotlardır.

Tc-99m hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) ile işaretli lökosit sintigrafisi miks lökositlerin işaretlenmesini sağlayarak enfeksiyon inflamasyon görüntülemesinde kullanılan bir metod olup genel olarak inflamasyondaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %94 olarak bildirilmiştir (7, 8). Tc-99m HMPAO ile işaretli lökosit sintigrafisinin İBH'da hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesinde alternatif non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabilceği bir çok çalışmada gösterilmiştir (8-11).

Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi, endoskopi ve histolojik bulguların karşılaştırılması ile yapılan çalışmalarda hastalığın yaygınlığını ve şiddetini göstermede Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ile endoskopik ve histolojik bulgular arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (8, 11). Tc-99m HMPAO'nun fizyolojik barsak ekskresyonunun bulunması nedeniyle özellikle İBH'nin değerlendirilmesinde erken görüntüleme zamanları (45dk-1sa.) önerilmektedir (9, 11, 12). Bununla birlikte literatürde geç dönem görüntülemelerde duyarlılık ve özgüllük değerlerinin daha yüksek gösterildiği çalışmalar da mevcuttur (2, 6-8). Bu

nedenle Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin İBH'nın değerlendirilmesindeki optimal görüntüleme zamanı ile ilgili henüz ortak bir görüş oluşturulmamıştır

Bu çalışmada, endoskopik bulgular altın standart alınarak, aktif hastalık dönemindeki OK'li hastalarda, hastalık yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirmesinde 1., 2 ve 4 saat Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin rolünün araştırılması ve sonuçların endoskopi ve klinik-biyokimyasal skorlar ile korelasyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit

ÜK nedeni bilinmeyen, tekrarlayan diyarelerle seyreden kronik bir barsak hastalığı olup rektumdan başlayarak tüm kolonu tutabilen ülserlerle karakterizedir. CH ile pek çok benzer yönü bulunmakla birlikte, hastalığın tutulum yeri ve histopatolojik özellikleri ile bu hastalıktan ayrılmaktadır. CH'da tutulum, öncelikle ileoçekal bölge ve ince barsak lokalizasyonlarında olduğu halde, ÜK tüm kolonu tutabilen bir hastalıktır. Histopatolojik olarak CH'da görülen korunmuş alanlar ÜK'de görülmez. CH'da görülen granümatöz reaksiyon yerine ÜK'de nonspesifik inflamasyon vardır. CH'da transmural inflamasyon ve fibrozis varken ÜK'te kolon ülserleri nadiren submukozayı geçer ve fibrozis yok denecek kadar azdır. ÜK'te kanser gelişme riski CH'na göre çok daha fazladır (1-3).

2.2. Epidemiyoloji

İnsidansı 5-15/100.000 ve prevalansı 35-100/100.000'dir. Coğrafik bölge olarak daha sık kuzey Avrupa ülkelerinde, ırk olarak kafkas ırkında ve etnik köken olarak yahudilerde daha fazla görülmektedir. Hastalık en sık 15-30 yaşlarında ortaya çıkar ve 60-80 yaş arasında ikinci pikini yapar. Cinsiyet ayrımı yoktur. Hastalık görülme sıklığı kent nüfusunda kırsal kesime göre daha fazladır. Ayrıca sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan kişilerde ve büro işlerinde çalışanlarda da hastalık daha sık görülmektedir. Hastalığın bilinmeyen nedenlerle sigara kullananlarda daha az sıklıkla görüldüğü de bildirilmiştir (14).

2.3. Etiyoloji

Nedeni tam açıklık kazanmamakla birlikte en önemli risk faktörünün pozitif aile hikayesi olduğu bilinmektedir. Birinci derece akrabaları arasında İBH bulunan bir kişinin hastalığa yakalanma olasılığı 30-100 kat artar. Birkaç faktörün etyolojide önemli olduğu ileri sürülmektedir. Bunlar:

- 1)-Olası bir mikrobiyal ajan,

2)-İmmun mekanizma: Anormal egzogen bir ajana (diyete bağlı veya mikrobiyal) karşı reaksiyon, endojen (kolonik) bir antijene otoimmün bir reaksiyon. ÜK'te mukozal IgA sisteminde bir yetersizlik olduğu saptanmıştır.

3)-Genetik yatkınlık

4)-Psikosomatik yapı

(15, 16).

2.4.Patoloji

ÜK, rektumdan başlayarak proksimale doğru yayılım gösteren kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık kolonun tutulum yerlerine göre adlandırılabilir. Rektum ve rektosigmoid bölge tutulumu varsa distal tutulumlu ÜK, sadece rektum tutulursa ülseratif proktit veya hemorajik proktit, splenik fleksuraya kadar tutulum olursa sol kolon tutulumlu ÜK, çekuma kadar tüm kolon tutulursa pankolit olarak adlandırılır. Vakaların %40-50'sinde distal tutulum, %40'ında sol kolon tutulumu ve %20'sinde pankolit görülür (14).

Akut dönemde makroskopik olarak mukoza ödemli, hiperemik olarak görülür ve frajildir. Hastalık ilerledikçe mukozada aftöz ülserler gelişir. Bu ülserler birleşerek düzensiz, kaba tabanlı ülserlere neden olur ve bunlar birkaç cm'e ulaşabilirler. Nadiren submukozayı aşarlar. Küçük, hiperemik mukoza alanları gözlenir ve bunlar 'psödopolip' olarak adlandırılır. Genellikle fibrozis minimaldir. Ancak hastalık ilerledikçe derin mural penetrasyon ile barsak duvarını kalınlaştıran fibrozis görülebilir. Ülserler nadiren tüm duvarı tutarak perforasyona neden olurlar ve perikolik abse, fistül ya da perianal, iskiorektal abseler oluşturabilirler (15).

Nadir gelişen ama fatal seyredabilen bir durum, akut vakalarda gelişen kolo-rektumun toksik dilatasyonudur (15, 16).

Histolojik değişiklikler nonspesifiktir. Başlangıçta epitelde süpüratif nekroz bulunan küçük kriptik abseler vardır. Daha sonra bu abselerin genişlemesi ve birleşmesi ile büyük ülserler oluşur. Kronik vakalarda ülserlerin kenarında nötrofilik infiltrasyon ile çok sayıda lenfosit, makrofaj ve plazma hücreleri görülür (15).

ÜK'in en ciddi komplikasyonu kolon kanseri gelişmesidir. Bu riski hastalığın süresi ve derecesi etkiler. Sadece sol kolon tutulumunda bu risk 20 yılda %2, 30 yılda %3-4 iken tüm kolon tutulumunda 20 yılda %10 ve 30 yılda %15-25'e yükselir (14-16).

2.5.Klinik Bulgular

Hastalığın klinik seyri değişkendir. Bazı hastalar sadece tek bir atak geçirirler. Bazı hastalarda ise ilk atak, kolektomiye gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Bazı durumlarda da alevlenme ve remisyonla seyredebilir. Hastalığın bu şekildeki seyri kronik intermittan kolitis olarak adlandırılmaktadır. Bazı hastalarda da kronik ve devamlı olarak hastalık seyrederek, bu hastalarda malignite olasılığı diğer klinik şekillere göre daha yüksektir (1, 14).

Hastalık yavaş yavaş veya birden bire başlayabilir. Yavaş başlayan şeklinde kramplar tarzında karın ağrısı mevcuttur ve ardından diyare başlar. Birdenbire başlayan hastalık ise ateş yükselmesi, kramp şeklinde karın ağrısı ile birlikte kontrol altına alınamayan diyare ile karakterizedir. Tenesmus ve kolik tarzındaki alt karın ağrısı defekasyonla hafifler. Bazı hastalarda kilo kaybı da eşlik edebilir (1, 14, 16).

Diyare, 24 saatte 1-2 kez ile 20 defaya kadar olabilir. Bazen inkontinans gelişebilir. Kanlı dışkılama CH'dan daha sık görülür ve hastalarda kan kaybı ciddi anemiye neden olabilecek boyutlara ulaşabilir. Kanlı dışkılamamın yanısıra dışkıda mukus ve cerahat da görülebilir. Vakaların %5-15'inde konstipasyon gelişebilir. Yalnız rektum tutulumlu vakalarda bu oran daha yüksektir (%25) (16).

Ağrı, rektal tutulumda tenesmus şeklindedir. Tüm barsak tutulumu olan hastalarda ise batının alt bölgesinde lokalizedir. Bazen ağrı, atak süresince devamlı olabilir. İştahsızlık, bulantı ve kusma barsak obstrüksiyonu olmaksızın akut hastalık sırasında görülebilir. Çocuklarda büyüme gelişme geriliği de gelişebilir (14, 16).

Ağrı bir atak sırasında ya da başlangıç akut olduğunda, kolon belirgin olarak genişleyebilir. Bu durum mortalitesi yüksek bir komplikasyon olan toksik dilatasyonu düşündürür ve acil müdahaleyi gerektirir. Diğer mortalitesi yüksek olan komplikasyonlar ise masif hemoraji ve peritonite yol açabilen perforasyondur. Nadir görülen bir komplikasyon ise kolo-rektumun inflamatuvar darlıklarıdır. Bu durumun maligniteden ayırt edilmesi tedavinin düzenlenmesi ve hastanın takibi açısından önemlidir (14, 15).

ÜK, ekstraintestinal bulgulara da neden olmaktadır. En sık artrit gelişir. Ayrıca spondilit, deri lezyonları, hepatik lezyonlar (yağlanma, hepatik perikolanjit ve sklerozan kolanjit), göz bulguları, çomak parmak ve amiloidoz görülebilen diğer barsak dışı patolojilerdir (14-16).

Hastalığın prognozu değişkendir. İlk atak sonrasında iyileşme mükemmeldir. Ancak başlangıç ağır olan ve iyileşmeyen %5 kadar olgu 1 yıl içinde peritonit, sepsis, hemoraji ya da sıvı ve elektrolit dengesizliğinden kaybedilebilir. Diğer bir komplikasyon uzun dönemde kanser

oluşumudur. Kanser genellikle infiltratif tipte olduğundan kolaylıkla inflamatuvar darlıklarla karşılabildiği için saptanması güç olabilir. Ayrıca kanser tek odaktan gelişebildiği gibi birden fazla odaktan da gelişebilir (16)

2.6.Tanı Yöntemleri

ÜK tanısı klinik, endoskopik ve laboratuvar yöntemlerin bir arada değerlendirilmesiyle gerçekleştirilir.

Dışkı Analizi

ÜK'de dışkı incelemesinde hastalığa özgü bir bulgu bulunmamaktadır. Ancak dışkının makroskopik incelenmesinde kan, mukus ve cerahat görülebilir. Ayrıca mikroskopik bakıda dışkıda lökositler saptanabilir (14, 16)

Biyokimyasal Testler

Tanıdan çok hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli olan testlerdir. Kan kaybına bağlı genellikle demir eksikliği anemisi görülmekle birlikte kronik hastalık anemisi de hastalığa eşlik edebilir. Lökositoz ve trombositoz ile birlikte eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artışı vardır. Ayrıca C-reaktif protein (CRP) düzeyinde yükselme olabilir. Sıklıkla protein kaybına bağlı hipoalbuminemi görülür. Şiddetli ataklar sırasında hiponatremi, hipopotasemi ve hipokalsemi, dışkı yolu ile kayıp nedeni ile sekonder olarak gelişir. Parsiyel villus atrofi nedeniyle steatore ve folik asit malabsorpsiyonu görülebilir (4, 14, 16).

Bu açılardan tam kan sayımı, serum demiri ve demir bağlama kapasitesi, sedimentasyon hızı, malabsorpsiyon bulguları varsa protrombin zamanı bakılmalıdır. Ayrıca glukoz, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum düzeyleri ile protein elektroforezi yapılacak testler arasındadır. Hepatobiliyer tutulum açısından alkalen fosfataz, gamma glutamil transferaz, aspartat ve alanin aminotransferaz ile bilirubin düzeyleri tayin edilmelidir (14-16).

Endoskopik Muayene

Endoskopik muayene tanı, ayırıcı tanı, hastalığın tutulum yeri, aktivitesi, displazi ve kanser gelişimini saptanması gibi tanısal amaçların yanısıra polipektomi veya striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılır (2, 3, 14).

Endoskopik inceleme sırasında ÜK'te ilk bulgu mukozanın normal vasküler paterninin kaybı, ödemli ve eritemli görünümün ortaya çıkmasıdır. Bunu granülasyon dokusu gelişmesi ve mukus-cerahattan oluşan bir eksudanın yer yer yüzeyi örtmesi izler. Mukoza frajildir ve dokunulunca kolay kanar. Daha ciddi hastalıkta yüzeysel-küçük ülserasyonlar belirir, lümende spontan kan ve eksudasyon bulunur, haustral yapı kaybolur. Genellikle silindirik şekilli

psödopolipler de görülebilir. Bütün bu endoskopik anormallikler rektumdan başlar ve proksimale doğru arada sağlam bölge bırakmaksızın devam edebilir (14).

Radyoloji

Endoskopik muayenelerin yaygınlaşması sindirim kanalının baryumlu grafilerle görüntülenmesini azaltmıştır. Lavman opaklı kolon grafisine darlık nedeniyle endoskopik muayenenin tamamlanamadığı durumlarda başvurulur. Ciddi aktiviteli hastalarda toksik megakolonu tetikleyebildiğinden lavman opaklı kolon grafisi çekilmemelidir. Bunun dışında eğer fistülden şüpheleniliyorsa yine bu tetkik yapılmamalıdır (2, 7, 16).

Kolon grafisinde hastalığın ilk dönemlerinde kenar keskinliği kaybolur, mukozadaki erozyon-ülserasyonlar görülebilir. Hastalık ilerledikçe haustraların azaldığı, kolonun kısaldığı dikkati çeker. Kronik dönemde kolon adeta bir boru (kurşun boru bulgusu) görünümünü alır, psödopolipler izlenebilir (14).

Direkt grafi toksik dilatasyonda özellikle önemlidir. Ciddi aktiviteli hastalarda mutlaka çekilmeli, transvers kolon çapı ölçülmeli, ileus bulguları aranmalıdır (14-16).

İBH'nın değerlendirilmesinde kullanılabilen bir diğer radyolojik tanı yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. Ancak hastalara verdiği yüksek radyasyon dozu İBH'nın genç yaşta görülmesi ve hastalığın rekürren formda olması göz önünde bulundurulduğunda önemli dezavantaj oluşturmaktadır (4, 17).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) İBH'nı değerlendirmekte nadiren kullanılır. En önemli avantajı barsak hazırlığı gerektirmemesi, non-invaziv bir yöntem olması ve radyasyon maruziyetinin bulunmamasıdır. İBH'da hastalık yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesinde MRG ile endoskopi, konvansiyonel radyografi, BT ve cerrahi arasında pozitif korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (18, 19). Ancak barsaktaki peristaltik hareketlerin artefakta neden olması, uzun görüntüleme süre ve değerlendirmenin gözlemciler arasında farklılıklar göstermesi önemli dezavantajlarıdır (20).

2.7.Hastalığın Aktivitesi

Hastalığın yaygınlığının ve aktivitesinin değerlendirilmesi İBH'lı hastalarda tedavi stratejisinin belirlenmesi ve prognozun tayini açısından oldukça önemlidir.

Aktivite klinik, endoskopik, histopatolojik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak tayin edilir (14).

Endoskopik Aktivite

Çeşitli yazar ve grupların belirlediği aktivite indeksi formülleri vardır. ÜK için eski yöntemlere rağmen sık kullanılanlardan biri Truelove - Witts kriterleridir. Ayrıca Rachmilewitz ve son tarafından geliştirilen aktivite indeksleri de sıkça kullanılmaktadır. Bu indeksler dışkılama sayısını, dışkıda kan olup olmadığı, ateş, nabız, hemoglobin ve ESH ölçümünü içerir; karın ağrısı, hastanın genel durumu ve barsak dışı tutulumları bazen bu indekslere eklenir (4, 14).

Endoskopik Aktivite

Endoskopik aktiviteyi belirlemede kullanılan yöntemlerde mukozanın granüler görünümü, vaskülaritesi, frajilitesi, spontan kanama olup olmaması ve mukoza yüzeyinde ekstüdashon-erozyon-ülserasyon varlığı parametreleri kullanılmaktadır (14, 16).

Histopatolojik Aktivite

ÜK'te mukozadaki akut inflamatuvar hücreler, kript abseleri ve epitel hasarının derecesine göre histolojik aktivite tayin edilir (14, 15).

Laboratuvar Aktivite

Kanda anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbuminemi ile birlikte ESH, CRP, alfa-1 glikoprotein (orosomuroid), alfa-2 makroglobulin, lökosit esterazı ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerde artış hastalığın aktif olduğunu düşündürür. Ancak tüm bu testler hastalığın yaygınlığını ve şiddetini tam olarak göstermede yetersiz kalmaktadır (14-16).

Radyolojik Aktivite

İBH'lı hastalarda aktif dönemde kullanılan konvansiyonel radyografik yöntemler hastada başta toksik megakolon olmak üzere bir takım komplikasyonlara neden olabilmesi nedeniyle rutinde hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılmamaktadır (1).

Sintigrafik Yöntemler

Son zamanlarda hastalığın tanısında, aktif hastalık durumunda hastalığın şiddetini ve yaygınlığını saptamada sintigrafik yöntemlerden yararlanılmaya başlanmış ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır.

İlk olarak 1981 yılında Segal ve ark. (21) ve Saverymmuttu ve ark. (22) İBH'da In-111 oxine ile işaretli lökosit sintigrafisini uygulamışlar ve sonuçları tatmin edici bulmuşlardır.

Ancak işaretli lökosit sintigrafisinden önce birçok nükleer tıp yönteminden bu konuda yararlanılmaya çalışılmıştır:

Ga-67 sitrat sintigrafisi; İlk yapılan uygulamadır. Ancak yüksek barsak ekskresyonu bu amaç için kullanımını kısıtlamıştır (23, 24).

Tc-99m DTPA sintigrafisi; İBH'da barsak duvarındaki lezyonlarda bu maddenin tutulumu azalmıştır. Ancak yapılması araştırma bazında kalmış olup rutinde kullanılmayan bir yöntemdir (25, 26).

İntestinal permeabilite ölçümü (Tc-99m DTPA veya Cr-51 EDTA ile); Bazı yazarlar CH'da intestinal permeabilitenin arttığını raporlamışlardır. Bu metodun dezavantajı renal fonksiyonun barsakta madde tutulumunu etkilemesi ve diğer birçok barsak hastalığında da intestinal permeabilitenin artmasıdır (27, 28).

Safra asidi absorpsiyon testi (Se-75 HCAT); İşaretli safra asidi başlıca terminal ileumdan emilir. Maddenin abdominal retansiyonunda azalma görülmesi CH'da ileum tutulumuna bağlı olduğunu düşündürmüştür. ÜK'te ise böyle bir bulgu gözlenmemiştir. Ancak bu testin 4-7 gün gibi oldukça uzun sürede tamamlanması hasta uyumunu güçleştirmektedir. Ayrıca safra asit malabsorpsiyonun diğer barsak bozukluklarında gözlenebilmesi testin kullanımını sınırlamıştır (29, 30).

Tc-99m nanokolloid sintigrafisi; Bu küçük partiküller (<30nm) vasküler endotelden geçebilir ve ekstravasküler alanda toplanabilir. İnflamatuvar odakta vasküler permeabilite arttığında bu partiküllerin konsantrasyonu yükselir. Bu ajan osteo-artiküler enfeksiyon tanısında kullanıldığında iyi sonuçlar vermiştir. Ancak Wheeler ve ark. yaptıkları çalışmada İBH değerlendirilmesinde Tc-99m nanokolloid sintigrafisinin duyarlılığının düşük olduğu ve bu konuda güvenilir olmadığı sonucuna varmışlardır (31).

Tc-99m sucralphate sintigrafisi; Bu ajan başlangıçta peptik ülser tanısında kullanılmıştır. Daha sonra İBH'da intestinal ülserleri göstermek için kullanılmış ama sintigrafi ile endoskopi ve radyolojik bulgular arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca laksatif gerektirmesi ve sık görüntüleme hasta için rahatsız edici olan dezavantajlarıdır (32).

Tc-99m kolloid ile lökosit işaretleme; Sülfür veya stannöz kolloid ya da işaretli albumin diğer ajanlarla işaretleme mümkün olmadığında alternatif ajanlardır. Ancak in vivo işaretleme ile lökosit canlılığının azalması önemli dezavantajdır (33, 34).

Tc-99m Antigranulosit monoklonal antikorlar (MoAb); İn vitro işaretleme zaman alıcı, aseptik ortam gerektiren, miks lökositlerin işaretlendiği bir yöntem iken antigranulosit MoAb in vivo olarak sadece granülositlerin işaretlenebildiği bir metoddur. I-123, In-111 ve Tc-99m ile işaretlenebilen farklı MoAb geliştirilmiştir. Bunlar içinde BW250/183 ile MoAb 47 ve son zamanlarda geliştirilen murin antigranulosit antikor Immu-MN3 Fab fragmanı olan LeukoScan (ticari adı) en fazla kullanılmıştır. Etki mekanizmaları, bu ajanların antikor olmaları ve BW250/183 ile MoAb 47 granülosit yüzeyindeki NCA-95 antijenlerini, LeukoScan ise CD15 antijenlerini tanıyıp bağlanmalarıdır. Bu ajanlar Tc-99m ile işaretlenir (1, 36). İBH'da hastalığın

yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesi için Tc-99m antigranülosit MoAb yapılan çalışmalarında yalancı olumsuz oranının yüksek ve duyarlılığının düşük olduğu bildirilmiştir (6, 8, 35).

Human poliklonal immünglobülinler (HIG); In-111 ve Tc-99m ile işaretli HIG inflamatuvar odağın gösterilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemdir. Tutulum mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Vasküler geçirgenlik artışı en sık üzerinde durulan mekanizmadır. Ancak İBH'da sonuçlar yazarlar arasında uyumsuzluk göstermiş olup İBH'daki etkinliği tartışmalıdır (1, 36, 37).

In vitro lökosit işaretleme; In vitro lökosit işaretleme In-111 oxine veya tropolone ile ya da Tc-99m HMPAO ile yapılabilir. Her ikisi de lipofilik ajanlardır. In vitro lökosit işaretleme eritrosit ve trombositlerden lökositlerin ayıştırılması ile spesifik işaretleme gerektiren bir yöntemdir. İşaretleme laboratuvarında aseptik şartlarda yapılır.

In-111 oxine: İlk kullanılan metoddur. İlk olarak Mc Afee ve Thakur 1976'da In-111 oxine ile in vitro lökosit işaretleme yapılmıştır (38). En önemli avantajı barsak veya üriner ekskresyon göstermemesidir. Bu nedenle İBH'da hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. Ancak yüksek radyasyon dozu ve 18-24.sa görüntüleme yapılması kullanımını kısıtlamaktadır. Tropolone oxine'e benzer davranış gösteren, In-111 ile bağlanabilen oxine yerine kullanılabilen bir başka ajandır (39).

Tc-99m HMPAO: başlangıçta beyin perfüzyonunu göstermek amacıyla kullanılan, 1986'da Peters ve ark (40) tarafından lökosit işaretleme için uygulanan bir ajandır. HMPAO lipofiliktir ve oxine'e benzer özellik gösterir. En önemli avantajları:

- Tc-99m ile işaretlenebilmesi,
- Soğuk kit olarak bulunmasıdır.

İBH'da işaretli lökositlerin başlıca tutulum mekanizması intestinal alanda inflamasyonun olduğu bölgede kan akımının yüksek olması ve kemotaktik faktörlere bağlı olarak bu alana lökosit göçünün artmasıdır (41). Otoradyografik çalışmalar İBH'da işaretli lökositlerin önce barsak epitelinde ve kriptik abselerde birikip sonra lümen içine geçtiği göstermiştir (41-43).

Tc-99m HMPAO'nun In-111 oxine ile karşılaştırıldığında en önemli avantajları kısa görüntüleme süresi, daha iyi görüntü kalitesi ve daha düşük radyasyon dozudur (43).

Ancak Tc-99m HMPAO kompleksi In-111 oxine'e göre daha az stabildir ve in vitro işaretleme etkinliği In-111'e göre düşüktür. Biyodistribüsyonu In-111 oxine'e benzerdir. Ama katabolik kompleksler böbrek ve barsaklar yoluyla atılır. Bu durum İBH'da geç dönem görüntülerde yanlış olumlu değerlendirme olasılığını yükseltebilir. Ancak Tc-99m HMPAO ile

erken dönemde (45.dk-1.sa) görüntüleme yapılabilmesi yanlış olumlu değerlendirme olasılığını azaltmaktadır.

1981 yılında Segal ve ark (21), Saverymmuttu ve arkadaşlarının (22) In-111 oxine ile işaretli lökosit sintigrafisinin İBH'nın değerlendirilmesindeki rolünü göstermeleriyle ileriki yıllarda bu alanda bir çok çalışma gerçekleştirilmiştir (8, 44-48). Yapılan çalışmalarda İBH'nın tanısında Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin yüksek duyarlılığa (%67-85), özgüllüğe (%83-92) ve doğruluğa (%74-89) sahip olduğu gösterilmiştir (6, 8, 49).

Ancak İBH'da hastalığın yaygınlığını ve şiddetini değerlendirirken hastada eş zamanlı var olabilecek stenozlar, fistüller ve malignensiyi göstermek bu non-invaziv tetkikle zordur. Böyle bir şüphe varlığında sintigrafinin yanısıra diğer görüntüleme yöntemleri ile endoskopi yapmak gerekli olabilir. Ayrıca yüksek fiyat, hücrenin in vitro işaretlenmesi ve bunun zaman alıcı olması, hastaya işaretli lökositlerin yeniden enjekte edilmesi, radyasyona maruziyet bu yöntemin başlıca dezavantajlarıdır (50).

Ancak yapılan çalışmalar Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin İBH'da başlangıç araştırmaları için seçilebilecek, İBH'nın değerlendirilmesinde efektif olarak kullanılabilir basit, non-invaziv, hasta hazırlığı gerektirmeyen bir metod olduğunu ve hasta hazırlığı gerektiren, komplikasyonlara neden olabilen, invaziv bir yöntem olan endoskopinin yerini alabileceğini göstermiştir (1, 51, 52).

Bu çalışmada, endoskopik bulgular altın standart alınarak, aktif hastalık dönemindeki ÜK'li hastalarda, hastalık yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirmesinde 1.sa, 2.sa ve 4.sa Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin rolünün araştırılması ve sonuçların endoskopi ve klinik-biyokimyasal skorlar ile korelasyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Daha önceden klinik, endoskopik ve histopatolojik yöntemlerle ülseratif kolit tanısı alan ve klinik atak sırasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine 2002 Mayıs-2004 Ekim tarihleri arasında başvuran 21 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 10'u kadın 11'i erkek olup yaşları 22-60 arasında değişmekteydi (ortalama 42.4 ± 12). Tüm hastaların öncelikle klinik değerlendirmeleri yapılmış ve ardından biyokimyasal-parazitolojik incelemeleri gerçekleştirilmiştir. Hastalara daha sonra sırasıyla Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ve endoskopi tetkikleri yapılmıştır. Tüm incelemeler arasındaki geçen süre 2-5 gün arasında değişmekteydi.

Tetkikler tamamlanmadan hastalara herhangi bir tedavi protokolüne başlanmamıştır.

3.2. Biyokimya-Parazitolojik İncelemeler

Biyokimyasal incelemede tüm hastaların albümin, hemoglobin, CRP düzeyleri ile ESH ölçülmüştür. Tüm hastaların dışkılarında kist, trofozoit olup olmadığı analiz edilmiştir.

3.3. Klinik-Biyokimyasal Değerlendirme

Hastalar klinik ve biyokimyasal özelliklerinin bir arada semikantitatif olarak incelendiği Truelove - Witts aktivite indeksine göre değerlendirilerek hasta bazında klinik-biyokimya aktivite skorları (KBAS) hesaplanmıştır (4). Bu metodun değerlendirme kriterleri Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1.: Truelove - Witts klinik aktivite indeksi

	Hafif	Orta	Ciddi
Dışkılama sayısı	<4	4-5	>5
Dışkıda kan	-/+	++	+++
Ateş (°C)	<37	37-37.5°C	>37.5°C
Atım/dakika sayısı	<80	80-90	>90
Hemoglobin erkek (g/l)	>14	10-14	<10
kadın	>12	9-12	<9
Sedimentasyon (mm/sa)	<15	15-30	>30

CDAS hesaplanmasında Truelove - Witts klinik aktivite indeksi hafif olanlar 1, orta olanlar 2 ve ciddi olanlar 3 olarak skorlanmıştır.

3.4. Endoskopi

Tüm hastalara endoskopiden 1 gün önce kolon temizliği yapılmıştır. Sonrasında hastaların midazolom (Dormicum) ile sedatizasyonu sağlanmıştır. Endoskopi sırasında ağrı kontrolü için tüm hastalara pethidine (Dolantin) uygulanmıştır. Tüm hastaların endoskopik incelemeleri tecrübeli bir gastroenteroloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Endoskopinin Değerlendirilmesi

Kolon 4 segmente ayrılarak incelenmiştir:

1. Rektosigmoid bölge
2. İnen kolon
3. Transvers kolon
4. Çıkan kolon

Endoskopik Aktivasyon

Endoskopik aktivasyonun belirlenmesinde Gomes ve arkadaşlarının (53) yaptığı skorlama metodu kullanılmıştır. Bu metoda göre endoskopide gözlenen mukoza değişiklikleri aşağıda belirtildiği gibi 0 ile 4 arasında skorlanmıştır:

Normal mukoza → 0

Mukoza ödemli, vasküler yapılarda yer yer kayıp → 1

Mukoza da granüler görünüm → 2

Mukozada dokununca kanayan ülserler → 3

Spontan kanamalı ülserler → 4

Herbir hastada tutulan herbir segmente ait endoskopik aktivite skor değerleri toplanarak hastalara ait toplam endoskopik aktivite skor (TEAS) değerleri elde edilmiştir.

3.5. Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi

Lökositlerin İşaretlenmesi

Otolog miks lökositlerin ayrılması ve Tc-99m HMPAO (Ceretek, Amersham Healthcare) ile işaretlenmesi steril şartlarda yapılmıştır. 7.5 ml acid citrate dextrose (ACD) içeren 60 ml'lik

19-G kelebek seti ile 45 ml kan alındıktan sonra antikoagulan ile kan karıştırılmıştır. Bu karışımdan 17.5 ml ayrı bir tüpe alınarak 2000 g de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Hücre ayırma ve tekrar süspansiyon etmek için hücreden fakir plazma elde edilmiştir. Kalan 35 ml karışıma 6 ml %6'lık hydroxy-ethyl-starch (HES) eklenerek karıştırılmış ve eritrositlerin çökmesi için 1 g de (yerçekiminde) 30-60 dakika beklenmiştir. Üstteki lökosit zengin plazma eritrosit kontaminasyonu olmadan steril bir tüpe alınarak 150 g de 5 dakika çevrilmiştir. Santrifüjden sonra üstteki trombosit zengin plazmanın hepsi alınmıştır. Tüpün altında kalan lökosit peletinin üzerine 1 ml hücreden fakir plazma eklenmiş ve hücreler süspansiyon edilmiştir. 24 saat içinde sağım yapılmış jeneratörden 1300 MBq/3ml olacak şekilde Tc-99m pertekmetat enjektöre çekilmiş ve HMPAO vialine eklenerek bağlandıktan sonra vialden 1 ml Tc-99m HMPAO (433 MBq) enjektöre çekilerek lökosit karışımına eklenmiştir. Kabarcık oluşturmada nazıkçe sallanmıştır. 10 dakika oda ısısında enkübasyona bıraktıktan sonra 3 ml hücreden fakir plazma eklenerek 150 g de 5 dakika çevrilmiştir. Üstteki serbest kısım bir enjektöre alındıktan sonra, alttaki Tc-99m HMPAO ile işaretli lökosit 2-3 ml hücreden fakir plazma ile tekrar süspansiyon edilmiştir. Serbest ve Tc-99m HMPAO ile işaretli lökositler doz kalibratöründe ölçüldükten sonra, hastaya işaretli lökositler IV yoldan 19-G kelebeğe yavaş olarak verilmiştir. Her hasta için bağlanma etkinliği aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (54).

Radyoaktif madde bağlı lökositlerin aktivitesi

Bağlanma etkinliği= _____ X 100

Radyoaktif madde bağlı lökosit + serbest aktivite

Görüntüleme otolog lökositlerin enjeksiyonunu takiben 1., 2. ve 4 saatlerde gerçekleştirilmiştir. Çekimlerde Sopa DST-XLi gamma kamera ile yüksek rezolüsyonlu düşük enerjili kolimatör kullanılmıştır. Çıkan, transvers ve inen kolonu değerlendirmek için anterior abdominal bölgeden ve rektumu değerlendirmek için oturur pozisyonda (kaudo-kranial) 10'ar dakikalık 256 x 256 matrikste spot görüntüler alınmıştır.

Görüntülerin Değerlendirilmesi

Sintigrafik değerlendirme 2 nükleer tıp doktoru tarafından birlikte uyum sağlanarak, endoskopik ve klinik bilgilerinden bağımsız olarak gerçekleştirilmiştir. Sintigrafik değerlendirme, endoskopik değerlendirmede olduğu gibi kolon 4 segmente ayrılarak gerçekleştirilmiştir (Rektosigmoid bölge, inen kolon, transvers kolon ve çıkan kolon).

Sintigrafik aktivite skoru değerlendirmesi kemik iliği aktivitesine göre yapılmıştır. Bunun için çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolon değerlendirilirken her iki iliak kanat aktivitesi, rektum değerlendirilirken oturur pozisyondaki görüntülerde her iki torakanterik bölge referans olarak alınmıştır. Buna göre; kemik iliği aktivitesinden küçük tutulum 1, kemik iliği aktivitesine eşit tutulum 2 ve kemik iliği aktivitesinden büyük tutulum 3 olarak skorlanmıştır (10). Şekil 3.1'de sintigrafik aktivite skoruna ait örnek olgular gösterilmiştir.

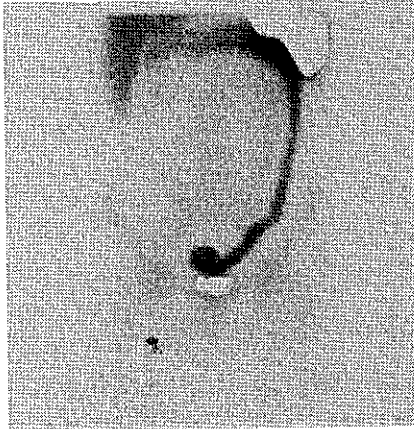
Toplam sintigrafik aktivite skoru (TSAS) her bir hastada tutulan segment sayısı ile sintigrafik aktivite skorunun toplanması ile bulunmuştur.



Şekil 3.1.a.: Oturur pozisyonda görüntü. Her iki torakanterik bölgedeki kemik iliği aktivitesi referans olarak alındığında rektumda sintigrafik aktivite skoru kemik iliği aktivitesinden düşük ve 1 olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1.b.: Anterior abdominal görüntü. Her iki iliak kanattaki kemik iliği aktivitesi referans olarak alındığında inen kolon ve rektosigmoid bölgede sintigrafik aktivite skoru kemik iliği aktivitesine eşit ve 2 olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1.c.: Anterior abdominal görüntü. Her iki iliak kanattaki kemik iliği aktivitesi referans olarak alındığında inen kolon ve rektosigmoid bölgede sintigrafik aktivite skoru kemik iliği aktivitesinden yüksek ve 3 olarak değerlendirilmiştir.

Endoskopik bulgular altın standart kabul edilerek hastalık yaygınlığının belirlenmesinde endoskopi ile işaretli lökosit sintigrafisindeki pozitif alanların uyum yüzdeleri ve 1., 2. ve 3. kanallerdeki sintigrafinin görüntülemedeki duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri hesaplanmıştır. Hastalık şiddetinin belirlenmesi açısından TSAS ile IEAS ve KBAS arasındaki TSAS ile ESH ve CRP değerleri arasındaki korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

4.1. Biyokimya-Parazitoloji analizleri

Tüm hastaların dışkıları kist ve trofozit açısından negatif bulunmuştur.

Biyokimyasal incelemede; 21 hastanın albumin düzeyleri 2.1-4.6 gr/dl (normal değerler 3.4-4.8 gr/dl) arasında olup 7 hastada normal değerın altında bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hemoglobin düzeyleri 7.5-14.2 gr/dl (normal: 12.00-16.00 gr/dl) arasında bulunmuş ve 12 hastada hemoglobin düzeyi normalin altında saptanmıştır. Ayrıca 21 hastada ESH 3-115 mm/sa (normal: 0.00-20.00mm/sa) arasında saptanmış ve 12 hastada ESH yüksek olarak bulunmuştur. Tüm hastaların CRP düzeyleri 0.06-23.8 mg/dl (normal:0.00-0.50 mg/dl) arasında saptanmış olup 12 hastada CRP düzeyi artmış olarak tespit edilmiştir.

4.2. Hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ile endoskopi sonuçları

Tc-99m HMPAO ile lökositlerin işaretlenmesinde bağlanma etkinliği ortalama 37 ± 14 olarak hesaplanmıştır

Sintigrafik ve endoskopik olarak toplam 84 segment (21 hasta x 4 segment) değerlendirilmiştir.

İşaretli lökosit sintigrafisinin, endoskopi bulguları altın standart kabul edilerek hastalık yaygınlığının belirlenmesindeki duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri ile her bir durumdaki segment sayıları Çizelge 4.1.'de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. : Hastalara ait duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri

Sintigrafi Görüntüleme Zamanı			
	1.sa	2.sa	4.sa
Gerçek Olumlu*	56	58	59
Gerçek Olumsuz*	14	14	11
Yanlış Olumlu*	5	5	8
Yanlış Olumsuz*	9	7	6
Duyarlılık	%86	%89	%90
Özgüllük	%73	%74	%58
Doğruluk	%83	%86	%83

* Sonuçlar segment sayısı olarak verilmiştir.

Tutulum yerinin belirlenmesinde Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinde 1.sa, 2.sa ve 4.sa görüntüleme ve endoskopide pozitif tutulum gösteren segment sayıları sırasıyla Çizelge 4.2., Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.'de verilmiştir.

1 sa ve 2.sa sintigrafik görüntüleme ile endoskopik değerlendirme sonucunda toplam 70 segment pozitif bulunmuştur. 1.sa sintigrafik değerlendirmede toplam 56 segment hem sintigrafide hem de endoskopide pozitif bulunmuş, lokalizasyonun belirlenmesi açısından iki tetkik arasındaki uyum %80 (56/70) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca endoskopide pozitif değerlendirilen 9 segmentte (1 tane rektosigmoid bölge, 2 tane inen kolon, 3 tane transvers kolon ve 3 tane çıkan kolon) 1.sa sintigrafide tutulum gözlenmemiştir. Çizelge 4.2 'de 1.sa sintigrafik değerlendirme ile endoskopik değerlendirme sonuçları sunulmuştur

Çizelge 4.2.: 1.sa sintigrafi ile endoskopi uyumu

ENDOSKOPI	SİNTİGRAFI				
	Tutulum yok	Rektosigmoid	İnen	Transvers	Çıkan
Tutulum yok			2	1	2
Rektosigmoid	1	20			
İnen	2		17		
Transvers	3			11	
Çıkan	3				8

2.sa sintigrafik değerlendirme ile endoskopi karşılaştırıldığında toplam 58 segment hem endoskopide hem de sintigrafide pozitif bulunmuş olup iki tetkik arasındaki uyum %83 (58/70) olarak hesaplanmıştır. 1.sa'de negatif iken 2.sa'de pozitifleşen iki segment 17 no'lu hastada transvers ve inen kolona aittir. Şekil 4.1.'de 1.sa'de negatif olup 2.sa'de pozitif olan segmentler görülmektedir. 1.sa ve 2.sa'de sintigrafik olarak 5 segmentte (2 tane inen kolon, 1 tane transvers kolon ve 2 tane çıkan kolon) pozitif tutulum gözlenirken endoskopi negatif bulunmuştur.



A



B

Şekil 4.1.: A; Olgu no: 17, endoskopide çıkan, transvers ve inen kolon ile rektosigmoid bölgede tutulum gözlenirken 1.sa sintigrafik görüntüleme sadece çıkan kolonda tutulum izlenmiştir.

B; Aynı olgunun 2. sa sintigrafik görüntüsü. Çıkan kolon dışında transvers ve inen kolonda da tutulum gözlenmiştir.

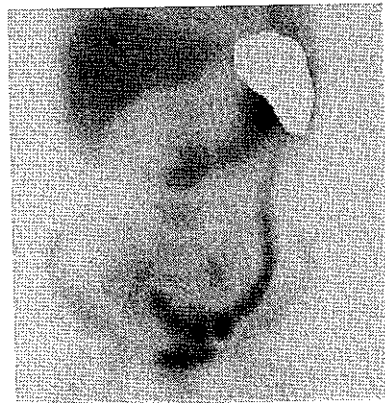
Ayrıca endoskopide pozitif olarak değerlendirilen 7 segmentte (1 tane rektosigmoid bölge, 1 tane inen kolon, 2 tane transvers kolon ve 3 tane çıkan kolon) sintigrafide tutulum saptanmamıştır. Çizelge 4.3.'de 2. sa sintigrafik değerlendirme ile endoskopik değerlendirme sonuçları sunulmuştur

Çizelge 4.3.: 2. sa sintigrafisi ile endoskopi uyumu

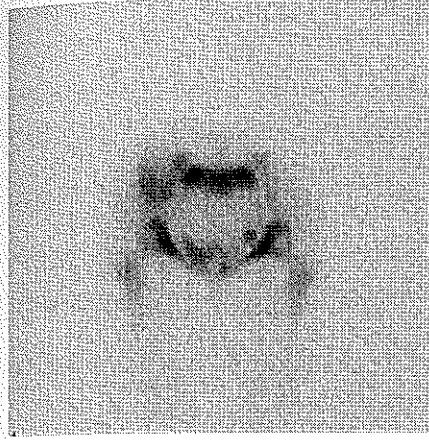
ENDOSKOPI	SİNTİGRAFI				
	Tutulum yok	Rektosigmoid	İnen	Transvers	Çıkan
Tutulum yok			2	1	2
Rektosigmoid	1	20			
İnen	1		18		
Transvers	2			12	
Çıkan	3				8

4. sa sintigrafik görüntülerde toplam 73 segment pozitif bulunmuştur. Bunlardan toplam 59 segment hem sintigrafide hem de endoskopide pozitif olup lokalizasyonun belirlenmesi açısından iki tetkik arasındaki uyum %80 (59/73) olarak hesaplanmıştır. 8 segment sintigrafide pozitif iken (2 tane inen kolon, 1 tane transvers kolon ve 5 tane çıkan kolon) endoskopide negatif olarak saptanmıştır (Şekil 4.2.). 6 segment de (1 tane rektosigmoid bölge, 1 tane inen kolon, 1 tane transvers kolon ve 3 tane çıkan kolon) endoskopide pozitif iken sintigrafisi de negatif bulunmuştur (Şekil 4.3.)

Çizelge 4.4.'de 4. sa sintigrafik değerlendirme ile endoskopik değerlendirme sonuçları sunulmuştur.



Şekil 4.2.: Olgu no: 7. Endoskopide inen kolon ve rektosigmoid bölgede tutulum varken sintigrafide 4. sa görüntülerde bu segmentlere ek olarak transvers kolonda da tutulum gözlenmiştir.



Şekil 4.3.: Olgu no:17, oturur pozisyonda 4 sa görüntü. Endoskopide çıkan, transvers ve inen kolonda, rektosigmoid bölgede tutulum gözlenirken 1.sa, 2.sa ve 4.sa sintigrafik görüntülerde çıkan, transvers ve inen kolonda tutulum izlenirken rektosigmoid bölgede tutulum gözlenmemiştir.

Çizelge 4.4.: 4. sa sintigrafi ile endoskopi uyumu

	SİNTİGRAFI				
	Tutulum yok	Rektosigmoid	İnen	Transvers	Çıkan
ENDOSKOPI	Tutulum yok		2	1	5
	Rektosigmoid	1	20		
	İnen	1	18		
	Transvers	1		13	
	Çıkan	3			8

1. sa ve 2. sa görüntülerde beş hastada toplam 5 segmentte, 4. sa görüntülerde ise yine beş hastada toplam 8 segmentte sintigrafide tutulum izlenirken endoskopide tutulum gözlenmemiştir. Bu olgular yanlış olumlu olarak değerlendirilmiştir.

4.3. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde TSAS, TEAS ve KBAS arasındaki korelasyon

Tüm hastalara ait TSAS, TEAS ve KBAS değerleri Çizelge 4.6 'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.5.: Hastalara ait TSAS, TEAS ve KBAS bulguları

Hasta no	TSAS			TEAS	KBAS
	1. sa	2. sa	4. sa		
1	6	6	9	2	-*
2	9	9	10	10	2
3	11	12	12	9	2
4	7	10	12	16	3
5	6	6	7	2	1
6	16	16	16	16	3
7	10	11	12	8	2
8	6	7	12	12	2
9	8	8	8	6	-*
10	8	12	16	16	3
11	8	8	8	4	1
12	7	7	7	8	2
13	8	8	9	16	2
14	12	12	12	8	3
15	10	10	10	8	3
16	9	12	16	16	3
17	2	6	8	8	3
18	12	12	12	16	2
19	4	4	4	5	1
20	9	9	10	16	3
21	6	6	6	8	2

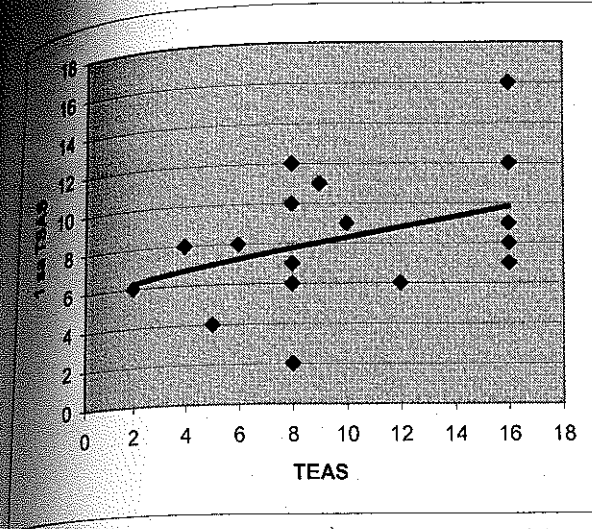
TSAS: Total sintigrafik aktivite skoru

TEAS: Total endoskopik aktivite skoru

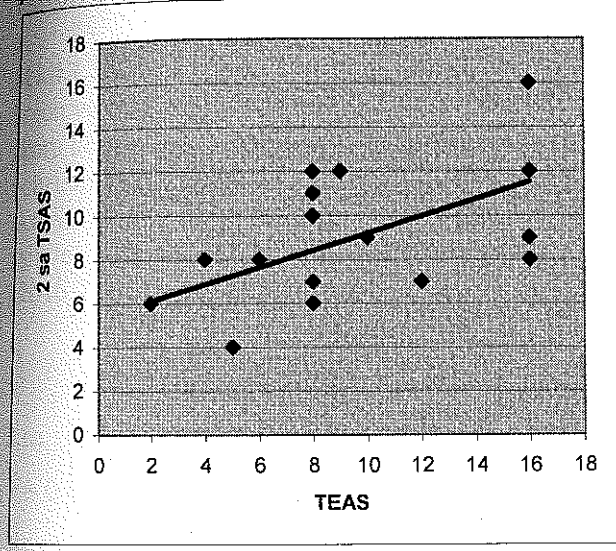
KBAS: Klinik-biyokimyasal aktivite skoru

* 1 ve 9 nolu hastalarda klinik-biyokimyasal aktivite skoru belirlenememiştir

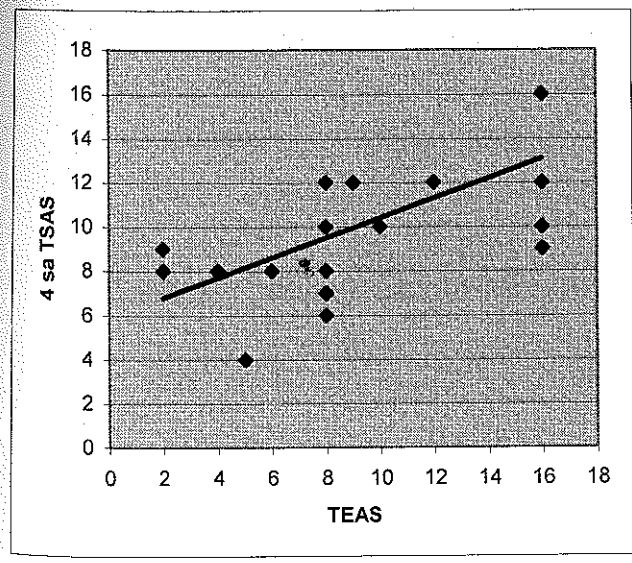
TEAS ile sırasıyla 1. sa, 2. sa ve 4. sa TSAS arasındaki korelasyon değerleri $r = 0.42$ ($p=0.06$), $r = 0.64$ ($p = 0.002$) ve $r = 0.66$ ($p = 0.001$) olarak bulunmuştur (Şekil 4.4.)



Şekil 4.4.a.: 1. sa TSAS ile TEAS arasındaki korelasyon; $r = 0.42$ ($p = 0.06$)



Şekil 4.4.b.: 2. sa TSAS ile TEAS arasındaki korelasyon; $r = 0.64$ ($p = 0.002$)

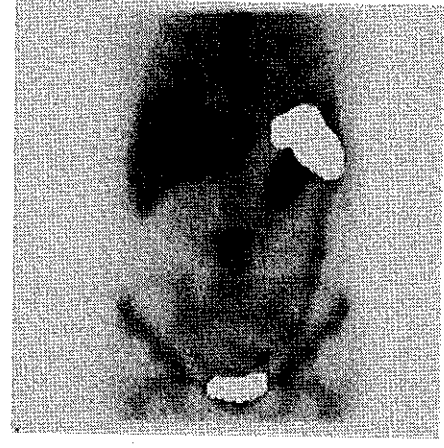


Şekil 4.4.c.: 4. sa TSAS ile TEAS arasındaki korelasyon; $r = 0.66$ ($p = 0.001$)

Şekil 4.5'de sintigrafik aktivite skorunun zamanla artış gösterdiği olgu örneği gösterilmiştir.

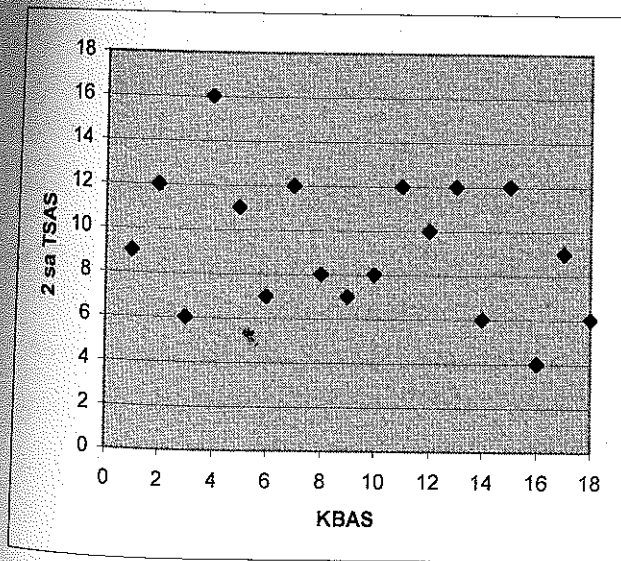


A; Olgu no:4, 1. sa görüntülerde inen kolon ve rektosigmoide ait sintigrafik aktivite skoru kemik iliği aktivitesinden düşük ve 1 olarak belirlenmiştir. Transvers kolona ait sintigrafik aktivite skoru ise kemik iliği aktivitesine eşit ve 2 olarak değerlendirilmiştir. 1. sa ait TSAS 7 olarak hesaplanmıştır.

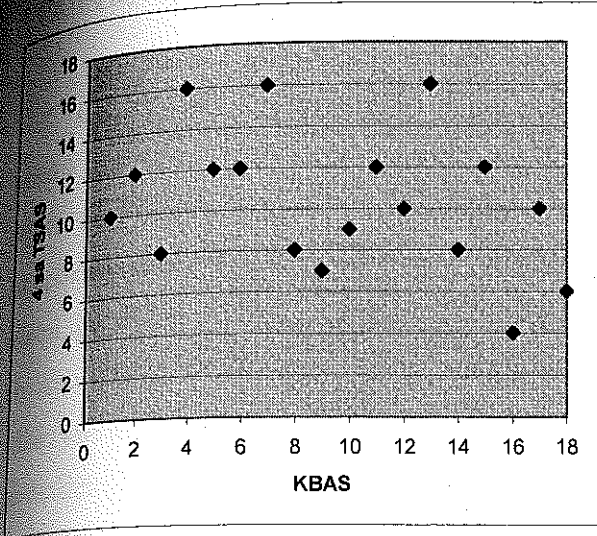


B; Aynı olgunun 2. sa görüntülerinde inen kolon ve rektosigmoid bölgedeki tutulumunun skor 2'ye yükseldiği, transvers kolondaki aktivite tutulumunun ise 3'e yükseldiği gözlenmiştir. TSAS 10 olarak hesaplanmıştır.

KBAS ile 1. sa TSAS arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmamıştır. KBAS ile 2. sa ve 4. sa TSAS arasında korelasyon değerleri sırasıyla $r = 0.59$ ($p = 0.007$) ve $r = 0.62$ ($p = 0.05$) bulunmuştur (Şekil 4.6.).

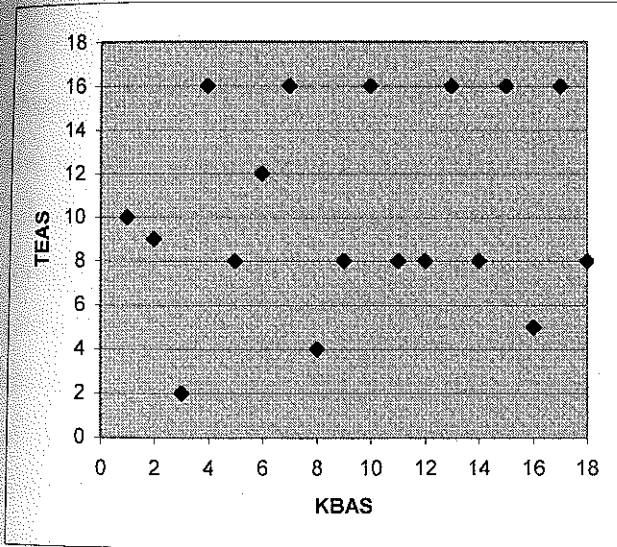


Şekil 4.6.a.: 2 sa TSAS ile KBAS arasındaki korelasyon; $r = 0.59$ ($p = 0.007$)



Şekil 4.6.b.: 4. sa TSAS ile KBAS arasındaki korelasyon; $r = 0.62$, $p = 0.05$

TEAS ile KBAS arasındaki korelasyon değeri $r = 0.64$ ($p = 0.003$) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.7).



Şekil 4.7.: TEAS ile KBAS arasındaki korelasyon; $r = 0.64$ ($p = 0.003$)

Ayrıca 1 sa, 2 sa ve 4 sa TSAS ile ESH ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

UK, Avrupa Birliđi ülkelerinde her yıl 750.000-1.000.000 yeni hastanın eklendiği bir hastalık grubudur (12). UK tanısı klinik, laboratuvar, endoskopi ve histolojik yöntemlerin ortak değerlendirilmesini gerektiren bir komplekstir. Hastalığın akut ataklarla seyretmesi, ciddi komplikasyonlara neden olması ve yaşam kalitesini ciddi anlamda düşürmesi hastalığın sıkı izlemi ile erken ve uygun tedaviyi gerektirmektedir. Endoskopi, kontrast radyoloji, klinik-biyokimya indeksi (Truelove- Witts) hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin belirlenmesi için uzun yıllar kullanılmış olan yöntemlerdir (1). Endoskopi ve kontrast radyoloji, hasta hazırlığını gerektiren ve hastalığın akut fazında uygulandıklarında toksik megakolon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen uygulamalardır (1). Klinik-biyokimya aktivite indeksi ise özellikle hastalık şiddetinin belirlenmesinde öznel olması nedeniyle kullanımı tartışmalı olan uygulamadır (55). Bu nedenlerle UK tanısında, hastalık yaygınlığının ve şiddetinin belirlenmesinde non-invaziv, uygulanabilirliği kolay ve nesnel özellikte tanı yöntemlerine gereksinim duyulmuştur. 1981 yılında Segal ve ark. (21), Saverymmuttu ve arkadaşlarının (22) In-111 oxine ile işaretli lökosit sintigrafisinin İBH'nın değerlendirilmesindeki rolünü göstermeleriyle ileriki yıllarda bu alanda bir çok çalışma gerçekleştirilmiştir (8, 44-48). Bu alanda daha sonra yapılan çalışmalar, görüntü özelliklerinin sağladığı avantajlar ve maruz kalınan radyasyon dozunun daha düşük olması nedeniyle Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin In-111 oxine lökosit sintigrafisinin yerini alabileceğini göstermiştir (56-58). Literatürde İBH'larının değerlendirilmesinde Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin hastalık yaygınlığının belirlenmesinde endoskopi ile uyumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11, 59, 60). Çalışmamızda 1.sa, 2.sa ve 4.sa Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ile endoskopi arasındaki uyum yüzdeleri belirgin farklılık göstermemiş olup sırasıyla %80, %83 ve %80 olarak bulunmuştur. Stein ve ark. (59) Tc-99m HMPAO ile endoskopi arasında %84'lük bir uyum saptarken Stahlberg ve ark. (58) aynı uyum yüzdesini %67 olarak saptamışlardır. Literatürde hastalık yaygınlığının belirlenmesinde segment bazında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerlerinin sırasıyla %67-85, %83-92, %74-89 arasında değiştii görülmektedir (6, 8, 59). Ancak literatürde hastalık yaygınlığının belirlenmesinde işaretli lökosit sintigrafisinde önemli bir parametre olan optimal görüntüleme zamanı ile ilgili henüz ortak bir görüş oluşturulamamıştır. Birçok çalışmada, Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinde İBH'larının değerlendirilmesindeki ideal görüntüleme zamanının, geç dönemde radyofarmasötüğün nonspesifik barsak ekskresyonunun olabilmesi nedeniyle 30-60dk gibi erken

bu değeri vurgulanmıştır (8, 57, 61). Ancak literatürde geç görüntülemenin duyarlılığı ve özgüllük değerleri vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (6, 62). Çalışmamızda, Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin 1.sa, 2.sa ve 4.sa deki segment bazında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri sırasıyla %86, %89, %90; %73, %74, %58; %83, %86, %83 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda elde edilen bu değerler duyarlılığın 4 sa görüntülemeye göre geç dönemde artmış olduğunu (%86'dan %90'a) ancak özgüllük değerlerinde ise belirgin bir artış olduğunu (%73'den %58'e) göstermiştir. Özgüllük değerlerinde belirgin düşme olmasının nedeni 4 sa görüntülemeye yanlış olumlu segment sayısının %60 artış göstermesi (1. ve 2.sa de yanlış olumlu segment sayısı: 5; 4 sa de yanlış olumlu segment sayısı: 8) olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda 2. ve 4.sa görüntüleme deki duyarlılık değerinin 1.sa görüntülemeye göre hafif düşmesi yüksek olması gerçek olumlu segment sayısında artış olmasındandır. Bu segmentlerin hastamızda 2. ve 4.sa görüntüleme de kemik iliği aktivitesinden düşük veya eşit olduğu görülmüştür. Bu segmentlerdeki mevcut inflamasyon şiddetinin düşük derecede olması ve geç dönemde sintigrafik olarak pozitifleşmesi geç dönem görüntülemenin özellikle düşük inflamasyon şiddetindeki olgularda önem taşıyabileceğini düşündürmüştür. Lantto ve ark. (8) da benzer şekilde Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin hafif derecede inflamasyon olan IBH olgularında negatif olabileceğini vurgulamışlardır. Sans ve ark.'nın (6) Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin ÜK hastalarında optimal görüntüleme zamanı ile ilgili yaptıkları çalışmada 45.dk ve 3.sa'e ait duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %67.5, %89; %77.4, %85.4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada duyarlılığın geç dönemde artış göstermesi ve özgüllük değerlerinde belirgin bir farklılık bulunmaması nedeniyle, geç dönem görüntülemenin erken döneme göre daha üstün olduğu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinde nonspesifik barsak ekskresyonunun sıklığı 1/62 (%1.6) olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamızda aynı oran 5/21 (%24) olarak bulunmuştur.

IBH'da hastalığın şiddetinin belirlenmesi, uygun tedavinin düzenlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla, genelde klinik-biyokimyasal aktivite skorları kullanılmaktadır. Ancak bu skorlar öznel nitelikte olup standardizasyonları güçtür (1). Hastalık şiddetinin belirlenmesinde görece olarak nesnel sayılabilecek diğer bir yöntem In-111'in fekal atılımının ölçülmesidir (56, 63). Ancak bu yöntem, hastadan birkaç gün süresince feçes toplanmasını gerektirdiğinden rutin kullanımı sınırlı olmuştur. Mansfield ve ark. (56) IBH şiddetinin belirlenmesinde Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ile In-111 feçes atılımı yöntemleri arasında yüksek bir korelasyon (%78) saptamışlardır.

Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinde İBH'nın şiddetinin belirlenmesi açısından özellikle kullanılan yöntem, lökosit tutulum şiddetinin kemik iliği aktivitesine göre karşılaştırılması olmuştur (5, 6, 10). Çalışmamızda kolon 4 segmente ayrılarak her bir segmentteki lökosit tutulum şiddeti kemik iliği tutulumuna göre 3 derecede skorlanmıştır. TEAS ile 1., 2. ve 4.sa'lere ait ISAS arasındaki korelasyon değerleri sırasıyla %42, %64 ve %66 olup korelasyon değerinin zamanla artış gösterdiği saptanmıştır. Stahlberg ve ark. (49) İBH'da sintigrafi aktivite skoru ile endoskopik skor arasındaki korelasyon değerini 0.72, Lantto ve ark. (8) da aynı değeri 0.77 olarak belirlemişlerdir. Sans ve ark. (6) erken dönem (45 dk) ve geç dönem (3.sa) sintigrafik aktivite skoru ile endoskopi skoru arasındaki korelasyon değerlerini sırasıyla %51 ve %55 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada sintigrafik aktivite skoru ile klinik skor arasındaki korelasyon değerleri ise erken ve geç dönem görüntüleme için sırasıyla %39 ve %40'dır. Bizim çalışmamızda ise ISAS ile KBAS arasında 1.sa'de anlamlı korelasyon saptanmamış olup 2. ve 4.sa'lerdeki korelasyon değerleri %59 ve %62 olarak bulunmuştur. Literatürde mevcut çalışmalarda, UK'de klinik aktivite skoru ile sintigrafi aktivite skoru arasındaki korelasyon değerleri çalışmamızdaki sonuçlara göre genellikle düşük olarak bulunmuştur (55, 64, 65). Ancak literatürde mevcut çalışmalardaki korelasyon değerleri erken dönem sintigrafik görüntüleme ile klinik aktivite skoru arasındaki korelasyon değerleridir. Bizim çalışmamızda da erken dönemdeki (1 sa) ISAS ile klinik aktivite skoru arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamış olup ancak 2. ve 4.sa ISAS ile klinik aktivite skoru arasında istatistiksel anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Bennink ve ark. (10) sintigrafik aktivite skoru ile endoskopi skoru arasında düşük bir korelasyon bulmuşlar ancak bu çalışmada endoskopi yalnızca rektosigmoidoskopi olarak gerçekleştirilmiştir.

UK'de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde klinik değerlendirme ve görüntüleme yöntemlerinin dışında laboratuvar yöntemlerinden en sık kullanılanı CRP ve ESH olmuştur (55, 65, 66). Çalışmamızda ESH ve CRP değerleri ile gerek endoskopik ve gerekse sintigrafik aktivite skorları arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Sans ve ark. (6), Sciarretta ve ark. (67), da çalışmalarında ESH ve CRP değerleri ile sintigrafik aktivite skorları arasında anlamlı korelasyon saptamamışlar, ancak Guimbaud ve ark. (65) ise UK'de sintigrafik skor ile biyolojik göstergeler arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Sans ve ark. (6), Charron (55) biyolojik göstergelerin hastalık şiddetini göstermede UK'den çok Crohn hastalığında değerli olabileceğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, UK hastalığında hastalık yaygınlığının ve şiddetinin gösterilmesinde, Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin endoskopi ile yüksek korelasyon ve uyum gösterdiğini işaret etmektedir. Özellikle hastalığın akut alevlenme döneminde

fonksiyonel radyolojik yöntemlerin ve endoskopinin kontrendike olabilmesi nedeniyle işaretli lökosit sintigrafisinin bu dönemde kullanılabilirliği büyük bir avantaj oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki bulgular ışığında işaretli lökosit sintigrafisinin görüntüleme zamanının hastalık şiddetinin belirlenmesinde önemli bir değişken olmamakla birlikte hastalık şiddetinin değerlendirilmesi açısından geç dönem görüntülemenin (4.sa) önemli olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Bu çalışmada, endoskopik bulgular altın standart alınarak, aktif hastalık dönemindeki ülseratif kolit (ÜK)'li hastalarda, hastalık yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesinde 1. sa, 2. sa ve 4. sa Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin rolünün araştırılması ve sonuçların endoskopi ve klinik-biyokimyasal skorlar ile korelasyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla önceden ÜK tanısı almış ve akut alevlenme ile başvuran 21 hasta (10 kadın, 11 erkek; ortalama yaş 42.4 ± 12) çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların klinik ve biyokimyasal parametrelerine göre skorlamaları Trulove-Witts kriterlerine göre yapılmıştır. Daha sonra tüm olgulara Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ve endoskopi tetkikleri gerçekleştirilmiştir. Olguların sintigrafi sonuçlarına ve endoskopi sonuçlarına göre de hastalık şiddeti açısından skorlamaları yapılmıştır. Sintigrafik ve endoskopik değerlendirmeler kolon 4 segmente (rektosigmoid bölge, inen kolon, transvers kolon, çıkan kolon) ayrılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda endoskopi altın standart kabul edildiğinde aktif dönemdeki ÜK'li hastalarda Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinin segment bazında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri 1. sa, 2. sa ve 4. sa'de sırasıyla %86, %89, %90; %73, %74, %58; %83, %86, %83 olarak bulunmuştur. Hastalık yaygınlığının belirlenmesinde endoskopik değerlendirme ile 1. sa, 2. sa ve 4. sa sintigrafik görüntüler arasında uyum değerleri sırasıyla %80, %83 ve %80 olarak saptanmıştır. Endoskopide pozitif değerlendirilen 9 segmentte sintigrafide 1. sa görüntülerde tutulum gözlenmezken, 2. sa görüntülerde bu 9 segmentten 2'sinin, 4. sa de ise 1 segmentin daha pozitifleştiği saptanmıştır. Ayrıca endoskopide negatif olduğu halde sintigrafide 1. ve 2. sa görüntülerde 5, 4. sa görüntülerde ise 8 segmentte tutulum gözlenmiştir. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde 1. sa, 2. sa, 4. sa Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi ile endoskopi arasındaki korelasyon değerleri sırasıyla $r = 0.42$ ($p = 0.06$), $r = 0.64$ ($p = 0.002$) ve $r = 0.66$ ($p = 0.001$) olarak bulunmuştur. Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde 1. sa sintigrafik aktivite skorları ile klinik-biyokimya aktivite skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmazken 2. sa ve 4. sa görüntüleme de korelasyon değerleri sırasıyla $r = 0.59$ ($p = 0.007$) ve $r = 0.62$ ($p = 0.05$) olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, alevlenme dönemindeki ÜK'li hastalarda hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesinde Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi endoskopi ile yüksek korelasyon ve uyum göstermektedir. İşaretli lökosit sintigrafisinin herhangi bir hazırlık gerektirmeden akut alevlenme dönemindeki ÜK'li olgulara uygulanabilmesi konvansiyonel radyolojik yöntemlerin ve endoskopinin kontrendike olduğu bu hastalarda büyük avantaj sağlamaktadır. Çalışmamızdaki bulgular ışığında, işaretli lökosit sintigrafisinin görüntüleme

zamanının hastalık yaygınlığının belirlenmesinde önemli bir değişken olmamakla birlikte hastalık şiddetinin gösterilmesi açısından geç dönem görüntülemenin (4.sa) önemli olduğunu düşünürüz.

7.KAYNAKLAR

1. Martin-Comin J. and Prats E. Clinical Applications of Radiolabeled blood elements in inflammatory bowel disease. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 74-82.
2. Lachter J, Isseroff HN, Yasin K, Keidar Zohar, Israel O. Radiolabeled leukocyte imaging in inflammatory bowel disease: A prospective blinded evaluation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1439-1441.
3. Hanauer SB. Drug therapy: inflammatory bowel disease *N Engl J Med* 1996; 334:841.
4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 204-11.
5. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330; 26: 1841.
6. Sans M, Fuster D, Llach J, Lomena F, Bordas JM, Herranz R. Optimization of technetium-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in evaluation of active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2000; 9: 1828-1835.
7. Roddie ME, Peters M, D'Haens G et al. Inflammation: Imaging with Tc-99 HMPAO-labeled leukocytes. *Radiology* 1988; 166: 767-772.
8. Lantto E, Jarvi K, Kiekela I. Technetium-99m HMPAO leukocytes in the assessment of disease activity in IBD. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 14-18
9. Delgado M, Garcia M, Escalera I, Prats E, Abós MD and Banzo J. Aportación de la gammagrafia con leucocitos 99mTc-HMPAO en el diagnóstico del megacolon tóxico. *Rev Esp Med Nucl* 1992; 11: 19-21
10. Bennink R, Peeters M, D'haens G, Rutgeerts P and Mortelmans L. Tc-99m HMPAO white blood cell scintigraphy in the assessment of the extent and severity of an acute exacerbation of ulcerative colitis. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 99-104.
11. Giaffer MH, Tindale WB, Holdsworth D. Value of technetium-99m HMPAO-labelled leukocyte scintigraphy as an initial screening test in patients suspected of having inflammatory bowel disease *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1195-1200.
12. Gibson P, Lichtenstein M, Salehi N, Hebbard G, Andrews J. Value of positive technetium-99m leukocyte scans in predicting intestinal inflammation *Gut* 1991; 32: 1502-1507.
13. Papos M, Nagy F, Lang J, Csernay L. Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime labelled leukocyte scintigraphy in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 766-769

15. Kaymakoglu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. İçinde:; Mungan Z, Beşışık F, Boztaş G, Cabi S, Ökten A(ed): Gastrohepatoloji. Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 189-201.
16. Kumar, Cotran, Robbins. Basic Pathology W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994: 49-503.
17. Bayındır Ü, Demiroğlu C, Dinç İ, Hatemi H, Kılıçturgay K, Öbek A(ed.) İç Hastalıkları. İstanbul, 1990: 608-644.
18. Gore R, Balthazar E, Ghahremani G, Miller F. CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. AJR Am J Roentgenol 1996; 167: 3-15.
19. Shoenut J, Semelka R, Silverman R, Yaffe C, Micflikier A. Magnetic resonance imaging in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1993; 17: 73-8.
20. Rieber A, Aschoff A, Nüssle K, Wruk D, Tomczak R, Reinshagen M et al. MRI in the diagnosis of small bowel disease: use of positive and negative oral contrast media in combination with enteroclysis. Eur Radiol 2000; 10: 1377-82.
21. Madsen MS, Thomsen HS, Munkholm P, Davidsen B, Dorph S, Levin Nielsen S et al. Inflammatory bowel disease evaluated by low-field magnetic resonance imaging Scand J Gastroenterol 2002; 3: 307-316.
22. Segal AW, Ensell J, Munro JM and Sarner M. 111-In tagged leukocytes in the diagnosis of inflammatory bowel disease Lancet 1981; 2: 230-7.
23. Saverymuttu SH, Peters AM, Lavander JP, Hodgson HJ and Chadwick WS. 111-In-labelled autologous leukocytes in inflammatory bowel disease. Gut 1983; 24: 293-9.
24. Lavander JP, Lowe J, Baker JR, Burn JL and Chaudhri MA. Gallium-67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions Br J Radiol 1971; 44: 361-6.
25. Holdstock G, Ligorria JE, Krawitt EL. Gallium-67 scanning in patients with Crohn's disease: an aid to the diagnosis of abdominal abscess. Br J Surg 1982; 69: 277-8.
26. Van Ardene YT, Winter WA, Verdegaal WP, Taconis WK. Detection of inflammatory bowel disease with 99mTc DIPA. Diagn Imaging 1980; 49: 334-338.
27. Kadir S and Uss HW. Evaluation of inflammatory bowel disease with 99mTc-DIPA. Radiology 1979; 130: 443-6.
28. Bjarnason I, Marsh MN, Price A, Levi AJ, Peters TJ. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis Gut 1985; 26: 1214-9.
29. Bjarnason I, Williams P, Zanelli GD, Levi AJ, Gumpel JM, Peters TJ et al. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1984; 2: 1171-4.

10. Brock G, Phillips G, Hames TK, Condon BR, Flemming JS, Smith CL et al. Potential of ^{99m}Tc retention as an indicator of terminal ileal involvement in inflammatory bowel disease. *J Nucl Med* 1985; 10: 328-30.
11. Martin-Comin J, Bonnin D, Baliellas C, Roca M, Xiol J, Ricart Y et al. Medición de la actividad ileal con ^{75}Se -SeHCAI, utilizando una gammacámara colimada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Med Nucl* 1990; 9: 91-5.
12. Wheeler JG, Slack NF, Duncan A, Whitehead P, Russel G and Harvey RF. ^{99m}Tc -nanocolloid imaging in inflammatory bowel disease. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 127-33.
13. Crama-Bohbouth GE, Arndt JW, Peña AS, Blok D, Verspaget HW, Weterman IT et al. Is radiolabelled sucralphate scintigraphy of any use in the diagnosis of inflammatory bowel disease? *Nucl Med Commun* 1998; 9: 591-5.
14. Peters AM, Lavender JP, Danpure HJ, Osman S and Saverymuttu SH. Technetium- ^{99m}Tc autologous phagocyte scanning: a new imaging technique for inflammatory bowel disease. *Br Med J* 1986; 293: 450-1.
15. Pullman WE, Sullivan PJ, Barrat PJ, Lising J, Booth JA and Doe WF. Assessment of inflammatory bowel disease by ^{99m}Tc phagocyte scanning. *Gastroenterology* 1988; 95: 989-996.
16. Stokkel M, Reigman H, Paules E. Scintigraphic head-to-head comparison between ^{99m}Tc -WBCs and ^{99m}Tc -LeukoScan in the evaluation of inflammatory bowel disease: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 251-254.
17. Arndt JW, Van Der Sluys, Veer A, Griffioen G, Verspaget HW, Peña A et al. A prospective comparison of ^{99m}Tc -labeled polyclonal human immunoglobulin and ^{111}In granulocytes for localization of inflammatory bowel disease. *Acta Radiol* 1992; 33: 140-4.
18. Roca M, Carrió I, Prat MI, Blasi I, Ferrer J, Mora J et al. ^{111}In labeling of human IgG using a DTPA-IgG kit. En: Martin-Comin J, Thakur ML, Piera C, Roca M, Lomeña F (Eds). Radiolabeled blood elements: Recent advances in techniques and applications. NASO ASI Series. New York: Plenum Press 1992; 61-5
19. McAfee JG, Thakur ML, Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med* 1976; 17: 480-7.
20. Crama-Bohbouth GE, Pena AS, Arndt JW, Tjon RI, Tham I, Verspaget HW et al. Value of ^{111}In -tropolonate autologous granulocyte scintigraphy in the assesment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 178: 93-98.

40. Peters AM, Osman S, Henderson BL, Kelly JD, Danpure HD, Hawker RJ et al. Clinical experience with ^{99m}Tc -hexamethylpropylene amine oxime for labelling leucocytes and imaging inflammation. *Lancet* 1986; 25: 946-9.
41. Kipper SL. Radiolabeled leukocyte imaging of the abdomen. In: Freeman ML (Ed.) *Nuclear Medicine Annual*. New York: Raven Press, LTD, 1995, pp. 81-126.
42. Moisan A, Loreal O, Bretagne JF, Ramee MP, Moulinoux PH, Le Cloirec JL et al. ^{111}In -granulocyte scanning of resected intestinal specimens in inflammatory bowel disease. *Nucl Med Suplem* 1988; 25: 368-371.
43. Heresbach D, Bretagne JF, Raoul JL et al. Indium scanning in assessment of acute Crohn's disease: a prospective study of sensitivity and correlation with severity of mucosal damage. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1601-1607.
44. Scholmerich J, Schmidt E, Schumichen C, Billmann P, Schmidt H, Gerok W. Scintigraphic assessment of bowel involvement and disease activity in Crohn's disease using technetium 99m -hexamethyl propylene amine oxime as leukocyte label. *Gastroenterology* 1988; 95: 1287-1293.
45. Giaffer MH, Tindale WB, Senior S, Barber DC, Holdsworth CD. Quantification of disease activity in Crohn's disease by computer analysis of Tc-^{99m} hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) labelled leukocyte images. *Gut* 1993; 34: 68-74.
46. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Basile C, Malaguti P. Technetium- 99m hexamethyl propylene amine oxime granulocyte scintigraphy in Crohn's disease: Diagnostic and clinical relevance. *Gut* 1993; 34: 1364-1369.
47. Arndt JW, van der Sluys V, Blok D et al. Prospective comparative study of technetium- 99m -WBC's and indium- 111 -granulocytes for the examination of patients with inflammatory bowel disease. *J Nucl Med* 1993; 34: 1052.
48. Weldon MJ, Joseph AE, French A et al. Comparison of 99m technetium hexamethylpropylene-amine oxime labelled leukocyte with 111 -indium tropolonate labelled granulocyte scanning and ultrasound in the diagnosis of intra-abdominal abscess. *Gut* 1995; 37: 557.
49. Stahlberg D, Mare K, Granqvist S et al. Instant technetium 99m hexamethyl propylenamine oxime-labeled leukocyte scan compared with colonoscopy in early assessment of disease extent and activity in acute colitis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1146.
50. Saverymuttu SH, Peters AM, Hodgson HJ, Chadwick VS, Lavender JP. Indium- 111 autologous leukocyte scanning: comparison with radiology for imaging the colon in inflammatory bowel disease. *Br Med J* 1982; 285: 255-257.

51. Buxton Thomas MS, Dickinson RJ, Maltby P, Hunter JO, Wraight EP. Evaluation of indium scintigraphy in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 1984; 25: 1372-1375.
52. Weldon MJ. ^{99m}Tc -HMPAO planar white cell scanning. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 29: 36-42.
53. Gomes P, Claire Du Boulay, Smith CL and Holdstock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 92-95.
54. Roca M, Martin-Comin J, Becker W, Bernardo-Filho M, Gutfilen B, Moisan A et al. A consensus protocol for white blood cells labelling with technetium- 99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 797-799.
55. Charron M. Inflammatory Bowel Disease Activity Assessment with Biologic Markers and ^{99m}Tc -WBC Scintigraphy. Are There Different Trends in Ileitis Versus Colitis? *J Nucl Med* 2003; 44: 1586-91.
56. Mansfield JC, Giaffer MH, Tindale WB et al. Quantitative assessment of overall inflammatory bowel disease activity using labelled leucocytes: a direct comparison between indium-111 and technetium- 99m HMPAO methods. *Gut* 1995; 37: 679.
57. Arndt JW, Grootsholten ML, van Hogezaand RA et al. Inflammatory bowel disease activity assessment using technetium- 99m -HMPAO leukocytes. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 387.
58. Stahlberg D, Mare K, Granqvist S et al. Instant technetium 99m hexamethyl propylenamine oxime-labeled leukocyte scan compared with colonoscopy in early assessment of disease extent and activity in acute colitis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1146.
59. Stein DI, Gray GM, Gregory PB, Malcom A, Goodwin DA and McDougall IR. Location and activity of ulcerative and Crohn's colitis by ^{111}In leukocyte scan. *Gastroenterology* 1984; 84: 388-393.
60. Allan RA, Sladen GE, Bassingham S, Lazarus C, Clarke SE, Fogelman I. Comparison of simultaneous ^{99m}Tc -HMPAO and ^{111}In oxine labelled white cell scans in the assessment of inflammatory bowel disease. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 195-200.
61. Almer S, Franzen L, Peters AM, Ijadermo M, Ekberg S, Granerus G et al. Do technetium- 99m hexamethylpropylene amine oxime-labeled leukocytes truly reflect the mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 1031-1038.
62. Serrano J, Gomez A, Verdu J, Martinez A, Anton M, Grino E et al. Abdominal scintigraphy with ^{99m}Tc -HMPAO-labelled leukocytes. Utility of the quantification in the evaluation of the inflammatory activity of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Rev Esp Med Nucl.* 1999; 18: 356-62.

63. Saverymmuttu SH, Peters AM, Lavender JP, Pepys MB, Hodgson HJ, Chadwick VS. Quantitative fecal 111-In labelled leukocyte excretion in the assessment of disease in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 1333-1339.
64. Gjaffer MH. Labelled leucocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease: clinical applications. *Gut* 1996; 8: 1.
65. Guimbaud R, Beades E, Chauvelot-Moachon L, Quartier G, Gauric M, Bertrand V et al. Technetium Tc99m hexamethyl propylene amine oxine leukocyte scintigraphy in patients with ulcerative colitis: correlation with clinical, biologic, endoscopic and pathologic intensity and local release of interleukin 8. *Gastrointest Endosc* 1998 ; 48: 491-6.
66. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Basile C, Malaguti P. Technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime granulocyte scintigraphy in Crohn's disease: diagnostic and clinical relevance. *Gut* 1993; 34: 1364-9.