

Hepatobiliyer sintigrafi yöntemi ile siroz hastalarının safra kesesi motor fonksiyonları ve safra dinamiklerinin değerlendirilmesi

Evaluation of gallbladder motor function and bile dynamics by hepatobiliary scintigraphy in patients with liver cirrhosis

Mehmet KORUK¹, Şinasi ÖZKILIÇ², M. Cemil SAVAŞ¹, Zeki ÇELEN², Abdurrahman KADAYIFÇI¹, Canan ÖZKILIÇ³

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. İç hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD¹, Nükleer Tıp AD², Radyoloji AD³, Gaziantep

Giriş ve amaç: Karaciğer sirozlu hastalarda hepatosit fonksiyonları, safra kesesi motor fonksiyonları ve safra dinamiğinde meydana gelen değişiklikleri kantitatif hepatobiliyer sintigrafi yöntemi ile değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda hasta grubu klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak siroz tanısı konmuş 17 olgudan (12 erkek, 5 kadın; ortalama yaş:55,2 yıl) ve kontrol grubu ise 20 olgudan (14 erkek, 6 kadın; ortalama yaş:49,7 yıl) oluşmaktaydı. Bütün olgularda en az 8 saatlik açlık sonrası 3-5 mCi Tc-99m-Mebrofenin iv yapıldıktan sonra 90 dakika süreyle dinamik imajlar alındı. Vizüel olarak safra kesesi doluşu izlendiği görüntüde hastaya 250 ml standart sıvı gıda (Ensure plus) içirildi. Tüm görüntülerin bilgisayar yardımıyla incelenmesi sonucunda her olgu için radyofarmasötüğün maksimum ekstrakte edilme zamanı (Tmax), maksimum ekstrakte edilen radyofarmasötüğün yarısının ekskresyonu için geçen zaman (T1/2), safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu (SKEF), safra kesesi vizüalizasyon zamanı (SKVZ), safra kesesi dolma zamanı (SKDZ) ve safranin duodenuma ulaşma zamanı (SDUZ) değerleri bilgisayar yardımıyla belirlendi. **Bulgular:** Tmax, T1/2max, SKVZ, SKDZ ve SDUZ değerlerinin ortalamaları hasta grubunda sırasıyla 25,76 dk, 37,55 dk, 25,23 dk, 53,35 dk, 39,88 dk, kontrol grubunda ise 12,40 dk, 23,15 dk, 16,82 dk, 30,57 dk, 25,00 dk olarak bulundu. Bu değerlerin siroz olgularında anlamlı derecede uzadığı görüldü ($p < 0.05$). Ortalama SKEF değeri hasta grubunda % 37,5, kontrol grubunda % 41,8 bulundu, siroz grubunda SKEF düşük olmasına rağmen her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Safra taşı görülme sıklığı hasta grubunda % 29,4, kontrol grubunda % 5 olup aradaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$). **Sonuç:** Karaciğer sirozlu olgularında hepatobiliyer sintigrafi ile hepatosit alım fonksiyonunun azaldığı, safra dinamiğinin bozulduğu ancak safra kesesi motor fonksiyonunda önemli bir değişikliğin olmadığı saptandı. Ayrıca sirozlu hastalarda safra kesesi taşı insidansı belirgin olarak arttığı ancak bunun safra dinamikleri ve safra kesesi motor fonksiyonunu etkilemediği tesbit edildi.

Anahtar sözcükler: Siroz, safra kesesi fonksiyonları, biliyer sintigrafi

Background and aims: The aim of this study was to determine the changes in hepatocyte functions, gallbladder motor functions and bile dynamics in patients with liver cirrhosis. **Material and methods:** The study group consisted of 17 patients with liver cirrhosis (12 males, five females; mean age: 55.2 years) who were initially diagnosed on the basis of clinical, laboratory and histopathologic findings. The control group consisted of 20 healthy persons (14 males, 6 females; mean age: 49.7 years). Quantitative hepatobiliary scintigraphy was performed in both groups. After approximately eight hours of fasting, 3-5 mCi Tc99 m Mebrofenin was injected intravenously and dynamic images were obtained for 90 minutes. The patients were then given 250 ml. of standard liquid meal (Ensure plus) after observation of gallbladder filling. All images were evaluated quantitatively by computer program. The time that the liver extracted the radiopharmaceutical maximally (Tmax), the time for the liver to secrete half of the extracted radiopharmaceutical (T1/2), gallbladder observation time (GBVT), gallbladder filling time (GBFT), gallbladder-ejection-fraction (GBEF) and the transit time of bile to the duodenum (TTBD) were determined for each case. **Results:** In the patient and control groups, the mean values of Tmax, T1/2, GBVT, GBFT and TTBD were 25.76 vs 12.40 min, 37.55 vs 23.15 min, 25.23 vs 16.82 min, 53.35 vs. 30.57 min, 39.88 vs 25.00 min, respectively. These values increased significantly in the patient group ($p < 0.05$). Mean GBEF values were 37.55% in the patient group and 41.84% in the control group, and the difference was not significant ($p > 0.05$). The incidence of a gallbladder stone was 29.41% in the patient group and 5% in the control group, with the difference being statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusions:** In the patients with liver cirrhosis, it was found that hepatocyte uptake functions were decreased and bile dynamics had deteriorated, but there was no significant change in gallbladder motor function. Although the incidence of gallbladder stones was increased, it had no effect on bile dynamics and gallbladder motor function.

Key words: Cirrhosis, gallbladder functions, scintigraphy

GİRİŞ VE AMAÇ

Sirozlu hastalarda hepatosit fonksiyonlarının ve safra dinamiklerinin bozulduğu bilinmekle birlikte safra kesesinin motor fonksiyonları konusunda çelişkili görüşler mevcuttur. Hepatobiliyer sintigrafi

rafı safra dinamikleri ile safra kesesi fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Safra kesesi fonksiyonlarını değerlendirmede ultrasonografi ile karşılaştırıldığında basit, iyi

tolere edilen ve daha etkili bir yöntemdir (1). Sirozik hastalarda safra kesesi fonksiyonları ile ilgili ultrasonografik ve sintigrafik çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (2,3). Literatürde karaciğer sirozunda hepatosellüler disfonksiyonun derecesi, intrahepatik ve ekstrahepatik safra dinamiği ile birlikte safra kesesi motilitesinin sintigrafik yöntemle belirlendiği yeterli sayıda çalışma yoktur. Çalışmamızda sirozlu hastalarda safra dinamiği ve safra kesesi motor fonksiyonlarını kantitatif hepatobiliyer sintigrafi yöntemi ile incelemeyi, bunun yanı sıra safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu değişikliklerinin, safra kesesi duvar kalınlığındaki artışın, hipoalbumineminin, asitin, portal ven çapındaki artışın ve safra taşlarının safra dinamiği üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniğinde Ekim 2001-Mayıs 2002 tarihleri arasında siroz tanısı ile takip edilen 20 hasta ve 20 sağlıklı gönüllüde yapıldı. Siroz tanısı klinik, laboratuvar, ultrasonografik ve histopatolojik olarak elde edilen veriler ışığında kondu. Sirozlu hastaların etyolojilere göre dağılımı; 8 (%40) hepatitis B virüs (HBV) enfeksiyonu, 6 (%30) hepatitis C virüs (HCV) enfeksiyonu, 5 (%25) kriptojenik ve 1 (%5) alkolik şeklinde idi. Bütün hastalarda endoskopik inceleme yapıldı. Ultrasonografi ile portal ven çapı (PVÇ), splenik hiler, periportal ve retroperitoneal varislerin ve/veya splenomegalinin olup olmadığı değerlendirildi. Kontrol grubunun fizik muayenelerinde, ultrasonografilerinde, ve kan analiz sonuçlarında (transaminazlar, bilirubin, albumin, tam kan sayımı) patolojik bulgu saptanmadı. Diabetes mellitus, hepatobiliyer sistemle ilgili operasyon geçirme, safra kesesi motilitesini etkileyebilecek ilaç kullanımı, otonom nöropatisi olanlar, hipotiroidi, hipertiroidi, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, safra kesesi tümörü dışlama kriterleri olarak alındı. Bu çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındı. Bütün hastalara tetkik öncesi çalışma hakkında bilgi verildi.

Çalışmada farmasötik olarak CIS Bio International firmasının hazır Cholecis (Mebrofenin) kiti kullanıldı. Her bir şişeye "MON-TEK Mo-99/Tc99m" marka jeneratörden elde edilen 1-5 ml hacimde 20-40 mCi (1110-1480 M Bq) Tc-99 jene-

ratör solüsyonu steril koşullarda soğuk kite eklendi. Her bir enjeksiyon dozu 3-5 mCi (111-148 MBq) / 1,0-1,5 cc / kişi olacak şekilde hazırlanarak, brakial venden İV bolus tarzında verildi.

Hepatobiliyer sintigrafi çalışması

Sırtüstü yatar pozisyonda sağ hipokondriumdan iki fazlı dinamik imajlar alındı. 1.faz: 3 sn x 20 frame (perfüzyon fazı), 2.faz: 30 sn x 178 frame (hepatobiliyer faz). Safra kesesinin standart sıvı gıdaya yanıtının değerlendirilmesi amacıyla 2.fazın ortalarında 250 ml'lik Ensure Plus solüsyonu standart sıvı gıda olarak hastaya içerildi. Bilgisayar programındaki hazır safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu (SKEF) programı ile dolma ve boşalma dönemlerinde safra kesesindeki sayım değişiklikleri incelenerek SKEF hesaplandı. Her iki faza ait zaman aktivite eğrilerinin çıkarılması için ve SKEF hesaplamasında ICON Siemens bilgisayar yazılım programı kullanıldı. Tüm görüntülerin bilgisayar yardımıyla incelenmesi sonucunda her olgu için radyofarmasötüğün maksimum ekstrakte edilme zamanı (Tmax), maksimum ekstrakte edilen radyofarmasötüğün yarısının ekskresyonu için geçen zaman (T 1/2) elde edildi. Ayrıca safra dinamiğine ait şu parametrelere bakıldı: safra kesesi vizüalizasyon zamanı (SKVZ), safra kesesinin doluş zamanı (SKDZ), safranin duodenuma ulaşma zamanı (SDUZ).

İstatistiksel analiz

Grupların verileri ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak belirtildi. İki grubun ortalamaları arasındaki farkın önemliliği için unpaired Student t testi, hasta grubuna ait veriler arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Sperman's rank korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel analiz bilgisayardaki Med Calc istatistik programı kullanılarak yapıldı. P < 0,05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yirmi hastadan üç hasta safra keseleri çalışma boyunca vizüalize olmadığı için çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmaya alınan 17 siroz olgusunun 12'si erkek, 5'i kadın ve yaş ortalaması 55,29 \pm 12,72 yıl idi. Kontrol grubunun 14'ü erkek, 6'sı kadın olup yaş ortalaması ise 49,70 \pm 14,20 yıl idi. Siroz olgularının 2'si (%12) Child A, 6'sı (%35) Child B, 9'u (%53) Child C idi. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Sirozik hastaların ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Sayı	17	20	
Cins (E/K)	12 / 5	14 / 6	ns
Ortalama yaş	55,2 ± 12,7	49,7 ± 14,2	ns
Etyoloji			
HCV	7 (%41)		
HBV	5 (%30)		
Alkol	1 (% 6)		
Kriptojenik	4 (%23)		
Serum albumin düzeyi (mg/dl)	2,43 ± 0,92	3,89 ± 0,24	0,0001
Portal ven çapı (mm)	12,45 ± 3,48	8,77 ± 1,50	0,0001
Safra taşı	5/17 (%29,4)	1/20 (%5)	0,04
Asit (var/yok)	4 / 13		
Child-Pugh evresi			
A	2		
B	6		
C	9		

ns: önemsiz

Siroz hastalarının 5'inde safra kesesi taşı saptanırken (%29,4) kontrol grubunun birinde (%5) taş saptandı ($p<0,05$). Karaciğer sirozlu olgularla kontrol grubunda SKDK, SKVZ, SDUZ, portal ven çapı (PVÇ), SKEF, karaciğerin radyofarmasötiği maksimum ekstrakte etme zamanı (Tmax), karaciğerin ekstrakte ettiği radyofarmasötiğin yarısını ekskrete etme zamanı (T 1/2) değerlendirilmiş ve Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. Siroz olgularını asiti olan ve asiti olmayan olmak üzere iki gruba ayırarak SKDK, SKVZ, SDUZ, SKDZ, PVÇ, SKEF, SAD, Tmax ve T 1/2 değerlerini karşılaştırdığımızda aralarındaki farklar anlamsız bulundu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Karaciğer sirozu olan olguları safra kesesi taşı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayırıp SKDK, SKVZ, SDUZ, SKDZ, PVÇ, SKEF, SAD, Tmax ve T 1/2 değerlerini karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sirozlu olgulara ait SAD ile SKDK ve

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun safra dinamiklerine ait parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=17)	Kontrol (n=20)	p
SKDK (mm)	7,83 ± 4,64	2,53 ± 0,25	0,0001
SKVZ (dk)	25,23 ± 11,70	16,82 ± 7,72	0,01
SDUZ (dk)	39,88 ± 17,50	25,00 ± 8,34	0,001
SKDZ (dk)	53,35 ± 20,05	30,57 ± 14,86	0,0004
SKEF (%)	37,55 ± 20,90	41,84 ± 11,16	Ns
Tmax (dk)	25,76 ± 10,40	12,40 ± 2,30	0,0001
T 1/2 (dk)	37,55 ± 8,39	23,15 ± 4,00	0,0001

SKDK: Safra kesesi duvar kalınlığı, SKVZ: Safra kesesi vizüalizasyon zamanı, SDUZ: Safranin duodenuma ulaşma zamanı, SKDZ: Safra kesesi doluş zamanı, SKEF: Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu, Tmax: Radyofarmasötiğin maksimum ekstrakte edilme zamanı, T 1/2: maksimum ekstrakte edilen radyofarmasötiğin yarısının ekskresyonu için geçen zaman

Tablo 3. Asiti olan ve asiti olmayan siroz hastalarının safra dinamiklerine ait parametrelerinin karşılaştırılması

	Asitli hastalar (n=13)	Asitsiz hastaları (n=4)	p
SKDK (mm)	8,83 ± 4,82	4,57 ± 1,86	0,11
SKVZ (dk)	25,53 ± 13,06	24,25 ± 6,75	0,85
SDUZ (dk)	40,15 ± 19,36	39,00 ± 11,48	0,91
SKDZ (dk)	52,92 ± 22,77	54,75 ± 8,18	0,87
SKEF (%)	32,68 ± 19,96	53,40 ± 27,22	0,08
Tmax (dk)	26,07 ± 11,96	24,75 ± 1,50	0,83
T 1/2 (dk)	36,66 ± 9,83	39,33 ± 5,77	0,68

SKDK: Safra kesesi duvar kalınlığı, SKVZ: Safra kesesi vizüalizasyon zamanı, SDUZ: Safranin duodenuma ulaşma zamanı, SKDZ: Safra kesesi doluş zamanı, SKEF: Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu, Tmax: Radyofarmasötiğin maksimum ekstrakte edilme zamanı, T 1/2: maksimum ekstrakte edilen radyofarmasötiğin yarısının ekskresyonu için geçen zaman

SDUZ arasında korelasyon bulunurken ($r=-0,556$, $p=0,02$; $r=-0,524$, $p=0,03$), diğer parametrelerle SAD arasında korelasyon anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sirozlu olgulara ait SKDK ile SKEF değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanırken ($r=-0,542$, $p=0,03$), SKDK ile SKVZ, SDUZ, PVÇ, SAD, Tmax, T 1/2 değerleri arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Siroz hepatosellüler nekroz, fibrozis ve nodüler rejenerasyonla seyreden kronik diffüz bir karaciğer hastalığıdır. Bazı deneysel hayvan ve insan çalışmalarında hepatosellüler hasarının derecesiyle uyumlu olarak hepatik alımın azaldığı, hepatosit ekskresyon zamanının uzadığı rapor edilmiştir (4,5). Çalışmamızda sirozlu hastalarda hepatobiliyer sintigrafi ile hepatosit fonksiyonlarını gösteren parametrelerden Tmax ve T 1/2'nin belirgin olarak uzadığını tesbit ettik.

Karaciğer sirozunda safra kesesi taşı insidansı normal popülasyona göre belirgin olarak artmıştır (6). Ülkemizde yapılan çalışmalarda normal popülasyonda safra kesesi taşı sıklığı % 5,25 iken sirozlu vakalarda % 7,1-30,3 olarak bildirilmiştir (7-9). Çalışmamızda safra kesesi taşı sıklığı kontrol grubunda % 5, sirozlu hastalarda % 29,4 idi. Bu oranlar ülkemizin diğer bölgeleriyle büyük benzerlik göstermekte idi. Safra kesesi taşı ile safra kesesi motilitesi arasındaki ilişki tartışmalıdır (3,10,11). Ancak bizim sonuçlarımız safra kesesi taşının safra dinamiği üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

Karaciğer sirozunda safra kesesi motilite değişikliğinin sebeplerinden birisi de artmış safra kesesi duvar kalınlığıdır. Sirozda safra kesesi duvar kalınlığındaki artışın nedeni olarak hipoalbumine-

mi, asit ve portal hipertansiyon öne sürülmüştür. Bazı çalışmalarda malign asitlerde safra kesesi duvar kalınlığında artışın olmadığı bununla birlikte hipoalbuminemi ve portal hipertansiyona bağlı oluşan asit durumlarında safra kesesi duvar kalınlığında artış olduğu rapor edilmiştir (12,13). Muhtemelen vaka sayımızın azlığına bağlı istatistiksel olarak önemli olmasa da asiti olan sirozlu olgularımızda olmayanlara nazaran belirgin olarak safra kesesi duvar kalınlığının arttığı ve safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunun düştüğü gözlemlendi. Siroz hastalarında safra kesesi duvar kalınlığındaki artış nedeninin portal hipertansiyon olduğunu iddia eden yayınlarda bunun nedeni olarak safra kesesinin vena sistika ile portal vene olan direnajsının bozulması ve bunun da safra kesesi duvarında konjesyon ve ödeme yol açması öne sürülmektedir (12,13). Ancak biz siroz hastalarında safra kesesi duvar kalınlığı artışı ile portal ven çapı arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Sezgin ve ark. (14) safra kesesi

duvar kalınlığındaki artışın major nedeninin portal hipertansiyon olduğunu, hipoalbuminemi ve asitin ilave faktörler olduğunu iddia etmişlerdir. Çalışmalar arasındaki çelişki portal hipertansiyonun belirlendiği kriterlerdeki ve hasta gruplarındaki portal hipertansiyonun şiddetindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Sonuç olarak; karaciğer sirozlu olgularda hepatosellüler alım ve ekskresyon fonksiyonlarının bozulmasının sonucu olarak T max ve T 1/2 değerlerinin uzadığını, SKEF'nun istatistiksel olarak önemli olmasa da düştüğünü, safra kesesi taşı insidansının belirgin arttığını, ancak safra taşının safra dinamiklerini etkilemediğini ve SKDK artışı ile SKEF'u arasında negatif bir korelasyonun olduğunu tesbit ettik. Karaciğer sirozlu hastalarda hepatosit rezervi ve safra dinamiklerinin değerlendirilmesinde hepatobiliyer sintigrafinin fizyolojik, noninvaziv ve kolay uygulanabilir güvenli bir yöntem olduğu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, et al. Evidence of impaired gallbladder function in patients with liver cirrhosis by quantitative radionuclide cholescintigraphy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1301-1304.
2. Kao CH, Wang SJ, Liu TJ, et al. The evaluation of gallbladder function by quantitative radionuclide cholescintigraphy before and after ESWL for gallstones. *Abdom Imaging* 1993; 18: 325-8.
3. Kao CH, Wang SJ, Chen GH, et al. The evaluation of gallbladder function by quantitative radionuclide cholescintigraphy in patients with gallbladder sludge or stones. *Nucl Med Commun* 1994; 15: 742-5.
4. Daniel G, DeNova R, Scultze E, et al. Hepatic extraction efficiency of technetium-99m-mebrofenin in the dog with toxic-induced acute liver disease. *The J Nucl Med* 1998; 39:1286-
5. Doo E, Krishnamurthy GT, Eklem MJ, et al. Quantification of hepatobiliary function as an Integral part of imaging with technetium-99m-mebrofenin in health and disease. *J Nucl Med* 1991; 32: 48-57.
6. Castellano L, De SI, Silvestrino F, et al. Cholelithiasis in patients with chronic active liver disease. Evaluation of risk factors. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27: 425-9.
7. Beyler AR, Uzunlumoğlu Ö, Gören A, ve ark. Türkiye'de normal popülasyonda safra kesesi taşı prevalansı. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 434-7.
8. Aksöz MK, Ünsal B, Önder G, ve ark. Karaciğer sirozunda kolelitiazis. *Turk J Gastroenterol* 1995; 6: 208-9.
9. Sarıtaş Ü, Dağlı Ü, Oğuz P, ve ark. Sirozda kolelitiazis: 293 vakanın analizi. *Gastroenteroloji* 1994; 1: 32-4.
10. Sylwestrowicz TA, Shaffer EA. Gallbladder function during gallstone dissolution. *Gastroenterology* 1988; 95: 740-8.
11. Pomeranz IT, Shaffer EA. Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstone. *Gastroenterology* 1988; 88: 787-91.
12. Martin-Bonmati L, Andres JC, Aguado C. Sonographic relationship between gallbladder wall thickness and the etiology of ascites. *J Clin Ultrasound* 1989; 17: 497-501.
13. Tsujimoto F, Miyamoto Y, Tada S. Differentiation of benign from malignant ascites by sonographic evaluation of gallbladder wall. *Radiology* 1985; 157: 503-4.
14. Sezgin O, Bahar K, Uzunlumoğlu Ö. Karaciğer sirozunda safra kesesi duvar kalınlaşması ve kese boşalma fonksiyonu. *Turk J Gastroenterol* 1997; 8: 397-401.